

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»

На правах рукописи

Щепихин Евгений Игоревич

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗОБРАЗОВАНИЯ
ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

3.1.29 Пульмонология

Диссертация

На соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Е.И.Шмелев

Москва, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология интерстициальных заболеваний легких и прогрессирующего легочного фиброза.....	13
1.2 Определение и критерии прогрессирующего фиброза легких.....	18
1.3 Патогенез прогрессирующего фиброза легких.....	22
1.4 Реалии и перспективы использования биомаркеров прогрессирующего фиброза легких.....	25
1.5 Резюме по главе 1.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Дизайн исследования.....	36
2.2 Методы обследования пациентов.....	38
2.3 Методы статистического анализа.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	49
3.1 Сравнительные клинико-функциональные и лабораторные характеристики пациентов с интерстициальными заболеваниями легких.....	49
3.2 Капилляроскопическая картина у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких.....	59
3.3 Исследование сывороточных концентраций СА 19-9 и СА 125, как потенциальных биомаркеров прогрессирующего фиброза легких при ИЗЛ..	64
3.4 Исследование по определению маркеров метаболизма внеклеточного матрикса в сыворотке крови.....	69
3.5 Резюме по главе 3.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Общим термином интерстициальные заболевания легких охватывается гетерогенная группа патологических состояний, проявляющихся развитием различной степени воспаления и фиброза легочного интерстиция, различных в этиопатогенетическом, клиническом и прогностическом смыслах [118]. Однако, при развитии прогрессирующего легочного фиброза в рамках естественного течения заболевания (или в условиях неэффективного лечения), интерстициальные заболевания легких становятся неотличимыми по прогнозу и траектории снижения легочной функции от идиопатического легочного фиброза [22]. Эпидемиологические сведения различаются как в силу географических и этнических особенностей, так и по способам получения материала. Так, по данным исследования PERSEIDS, распространенность ИЗЛ на территории Европейского региона составила 33,6–247,4 случая на 10^5 населения, а распространенность ИЗЛ с фибротическим фенотипом в Европейских странах колеблется от 26,7 до 236,8 на 10^5 населения, среди которых 1/3 пациентов соответствуют критериям прогрессирующего фиброза легких [43]. Что касается отечественных данных, то в Российской Федерации с момента появления первых отечественных рекомендаций по ИЛФ в 2016 г. начал функционировать Национальный регистр, на основании которого были получены предварительные данные, свидетельствующие о распространенности ИЛФ в РФ соответствующей 8-12 случаев на 10^5 населения, а заболеваемости 4-7 на 10^5 соответственно, а экстраполируя литературные сведения по доле ИЛФ в общей структуре ИЗЛ, мы можем с той или иной степенью достоверности представить себе распространенность интерстициальных заболеваний легких на территории Российской Федерации [24]. Согласно международному опросу 486 специалистов, специализирующихся на лечении интерстициальных заболеваний легких, у 18-32% пациентов с ИЗЛ, в условиях адекватного лечения и без такового, развивается прогрессирующий легочный фиброз [117]. О сопоставимом проценте (20-30%) ПФ-ИЗЛ в общей структуре

интерстициальных заболеваний легких свидетельствуют и другие исследования [35;30;46]. Таким образом, прогрессирующий фиброз легких— это фенотип ИЗЛ, для лечения которого отсутствуют средства, позволяющие привести к регрессии или полностью прекратить самоподдерживающееся фиброобразование, а одобренные и зарегистрированные препараты для лечения ИЛФ на территории Российской Федерации (нинтеданиб и пирфенидон) и ПФ-ИЗЛ другой этиологии (нинтеданиб) способны лишь несколько замедлить темпы снижения легочной функции и снизить риск острого прогрессирования (обострения), однако прогноз у этой категории пациентов остается неблагоприятным [101]. Раннее начало антифибротической терапии способно улучшить прогноз при ПФ-ИЗЛ, в свою очередь поздняя диагностика и отсроченное начало лечения неизбежно несут за собой фатальные последствия [47;105]. Этим и объясняется острая необходимость поиска биологических маркеров прогрессирующего фиброза легких, которые бы позволили своевременно выявлять пациентов с высоким риском прогрессии и упреждающе производить модификацию терапевтической тактики.

Степень разработанности темы. Согласно современному состоянию проблемы, в основе дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких на сегодняшний день находятся правильно собранные и верно интерпретированные клинико-anamnestические данные и сведения полученные с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения, дополненные результатами функциональных и лабораторных исследований, причем роль и место инвазивных способов морфологической диагностики имеет хоть и бесспорно важное, но весьма ограниченное место. Надежных инструментов для ранней диагностики и достоверного прогнозирования развития прогрессирующего фиброза легких в момент первичной диагностики ИЗЛ в арсенале практического здравоохранения нет. Также за скобками исследовательского интереса остается изучение вопросов периферической микроциркуляции. Изучение

диагностической и прогностической ценности онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 в парадигме поиска предикторов прогрессирования фиброзообразования в легких получило свое отражение лишь в немногочисленных международных публикациях, однако полученные результаты представляются далекими от внедрения в клиническую практику, а известных нам отечественных исследований посвященных этому вопросу не существует. Таким образом, несмотря на галопирующий рост числа публикаций по проблеме легочного фиброза, остается много неизученных вопросов.

Цель исследования: совершенствование неинвазивной диагностики прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-функциональные, лабораторные и рентгенологические характеристики пациентов с ПФ-ИЗЛ и неПФ-ИЗЛ.
2. Выявить особенности капилляроскопических изменений у пациентов с ИЗЛ, в зависимости от прогрессирования
3. Определить возможную роль высокомолекулярных гликопротеинов СА 19.9 и СА 125 в сыворотке крови, как биомаркеров прогрессирующего фиброза легких
4. Выявить взаимосвязь между сывороточными маркерами и показателями капилляроскопии с параметрами легочной функции и торакальной визуализации
5. Определить чувствительность, специфичность и пороговые значения СА 19-9 и СА 125, а также интегрального показателя капилляроскопических изменений в диагностике прогрессирующего легочного фиброза.
6. Изучить роль сывороточной концентрации маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса (пропептид коллагена 3 типа, матриксные металлопротеиназы 7 и 9) в диагностике прогрессирующего фиброза легких у пациентов с ИЗЛ.

Научная новизна. Впервые исследованы и доказаны возможности капилляроскопии ногтевого ложа и интегральной оценки капилляроскопических изменений в диагностике прогрессирующего фиброза легких. Впервые в России проведено исследование и показана потенциальная диагностическая и прогностическая роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 при интерстициальных заболеваниях легких. Получены неизвестные ранее данные о взаимосвязи капилляроскопических изменений, а также уровня онкомаркеров с функциональными изменениями и выраженностью интерстициальных изменений по данным ВРКТ органов грудной клетки и УЗИ легких.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют расширить существующие знания о роли периферической микроциркуляции при прогрессирующем легочном фиброзе, а установленные факты о роли капилляроскопии и измерения сывороточного уровня онкомаркеров позволяют улучшить диагностику прогрессирующего легочного фиброза, а также получить потенциальные прогностические инструменты.

Методология и методы исследования. В рамках настоящего исследования проанализированы отечественные и международные литературные источники, касающиеся эпидемиологии, патогенеза, клинической картины и естественного течения, диагностики и лечения интерстициальных заболеваний легких, а также частного варианта течения ИЗЛ- прогрессирующего фиброза легких. Настоящее исследование является поперечным обсервационным. Предметом исследования было изучение диагностической и прогностической роли потенциальных биомаркеров-предикторов прогрессирующего фиброза с целью совершенствования неинвазивной диагностики прогрессирующего фиброобразования при ИЗЛ. Объектом исследования являлись пациенты с ИЗЛ, находившиеся на обследовании и лечении в клинических подразделениях ФГБНУ «ЦНИИТ».

Исследование проводилось в два этапа: первый этап основной, второй этап – исследование, направленное на изучение концентрации маркеров метаболизма внеклеточного матрикса в исследуемых группах пациентов. На основании наличия или отсутствия признаков прогрессирующего фиброза легких в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование, пациенты были разделены на две группы: 1) пациенты с непрогрессирующими ИЗЛ и 2) пациенты с ПФ-ИЗЛ. На первом этапе исследования всем пациентам, помимо стандартного обследования принятого в пульмонологической практике, а именно физикального обследования, клинического и биохимического анализов крови, функциональных легочных тестов, трансторакальной эхокардиографии и ВРКТ ОГК, выполняли УЗИ легких, капилляроскопию ногтевого ложа и хемилюминесцентный анализ для определения концентрации в сыворотке крови СА 19-9 и СА 125. На втором этапе из каждой группы было отобрано по 16 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, а также сформирована группа контроля из 8 здоровых добровольцев. В сыворотке крови включенных во второй этап исследования пациентов определялась концентрация пропептида коллагена 3 типа и матриксных металлопротеиназ 7 и 9 типа методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных диссертационного исследования осуществлялась с использованием пакета статистических инструментов MS Excel 2016 и программы StatTech v. 3.1.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Имеющие нормальное распределение количественные показатели, описывались с помощью средних арифметических (M) и стандартных отклонений (SD), а также границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1 – Q3]. Категориальные данные описывались с указанием

абсолютных значений и процентных долей. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, распределенному нормально, при соблюдении условия равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, не соответствующему критериям нормального распределения, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом отмечается большая выраженность одышки по шкале mMRC, чаще выслушивается конечно-инспираторная крепитация при аускультации, и имеется достоверно большее нарушение параметров легочной функции и

выраженность изменений по данным ВРКТ и УЗИ легких, чем у пациентов с неПФ-ИЗЛ.

2. При прогрессирующем легочном фиброзе с помощью капилляроскопии ногтевого ложа отмечается большая выраженность изменений в дистальном ряду капилляров, а степень данных изменений, оцененная с помощью разработанной нами шкалы, коррелирует с выраженностью функциональных изменений и параметрами торакальной визуализации.
3. В крови пациентов с ПФ-ИЗЛ определяется бóльшая концентрация онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, а степень повышения данных высокомолекулярных гликопротеинов коррелирует с некоторыми функциональными показателями и выраженностью фиброзных изменений в легких по данным ВРКТ ОГК.
4. У пациентов с ИЗЛ отмечается бóльшая сывороточная концентрация ММП-7 и РШНР, в сравнении со «здоровыми добровольцами». Убедительных данных о потенциальной роли ММП-7 и РШНР как маркеров-предикторов прогрессирующего фиброза легких не получено.

Степень достоверности и апробация результатов. Должная степень достоверности полученных результатов основана на использовании достаточной по мощности выборки пациентов с ИЗЛ, обследованных по единой схеме, а также применении современных методов статистического анализа. Результаты диссертации представлены на 10 Российских и международных форумах, а именно на Ежегодной Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», посвященную Всемирному дню борьбы с туберкулезом, 100-летию образования ЦНИИТ и предстоящему 300-летию со дня образования Российской академии наук (Москва, 2021 г.); Международном конгрессе Европейского респираторного общества ERS International Congress 2021 (Барселона, 2021 г.); на X юбилейной всероссийской научно-практической конференции молодых

ученых «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (Новосибирск, 2022 г.); XXII Ежегодной Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2022 г.); на XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2022); на Научно-практической конференции "Актуальные вопросы пульмонологии: просто о сложном" (Москва, 2022); на XXIII Конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Фундаментальные и прикладные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы» (Москва, 2023), XXIII Ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы» (Москва, 2023); XXXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2023); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и современные инфекции: новые вызовы и перспективы», посвященная памяти академика РАН М.И. Перельмана (Москва, 2023)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Представленное диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.29 «пульмонология», а также следующим областям исследования: пункт 3 (этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований); пункт 4 (диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических

состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных).

Внедрение результатов. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность дифференциально-диагностического отделения ГБУЗ МО «МОКПТД», материалы исследования используются в учебном процессе (практические занятия и лекционный курс) для ординаторов ГБУЗ МО «МОКПТД». Материалы диссертационного исследования вошли в годовой отчет по теме НИР «Особенности течения различных заболеваний бронхо-легочной системы в современных условиях» РК 122041100233-3

Личный вклад автора. Автор диссертации принял непосредственное участие во всех этапах настоящего научного исследования. Осуществлял разработку идеи, дизайна и протокола исследования, создание и ведение базы данных. Лично осуществлял отбор пациентов в исследование и их дальнейшую курацию. Самостоятельно осуществлял физикальное обследование пациентов, выполнял капилляроскопию ногтевого ложа и УЗИ легких, производил анализ результатов лабораторных и функциональных исследований, выполнял анализ данных ВРКТ. Также автор самостоятельно выбирал статистические инструменты и проводил математический анализ полученных данных. Текст диссертационного исследования и автореферат написаны автором лично.

Публикации. По тематике диссертационного исследования опубликовано всего 7 статей, из них 5 статей в журналах, включенных в «Перечень рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 2 статьи в журналах из международной базы данных SCOPUS. Получен 1 патент РФ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 113 страницах

печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 126 источников, из которых 10 отечественных и 116 иностранных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами , 20 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология интерстициальных заболеваний легких и прогрессирующего легочного фиброза

Общим термином «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) охватывается широкая группа патологических состояний, различных в патогенетическом, клиническом и прогностическом смыслах. Пандемия новой коронавирусной инфекции не только существенно изменила естественное течение предсуществующих ИЗЛ, но и особенно остро поставила перед медицинским сообществом проблему интерстициальной пневмонии в исходе перенесенного COVID-19 [118;1;111;12]. Прогностическая гетерогенность ИЗЛ проявляется в зачастую полярном характере их течения: симптомы саморазрешаются или регрессируют в условиях терапии при одних заболеваниях (например, при саркоидозе, организуемой пневмонии и других) и неуклонно прогрессируют при других (идиопатическом легочном фиброзе, идиопатическом плевропаренхиматозном фиброэластозе и др.). Зачастую именно развитие и темпы прогрессирующего фиброза (ПФ) легких определяют прогноз пациентов с ИЗЛ [118;22;26].

В настоящее время мировая статистика распространенности ИЗЛ несовершенна. Различные эпидемиологические исследования демонстрируют порой существенно различающиеся данные, так как зачастую отсутствовало единство методологического подхода к сбору эпидемиологических данных, использовались разные диагностические критерии и, безусловно, имелись этнические и географические особенности в распространенности того или иного интерстициального заболевания легких. Так, по данным исследования PERSEIDS, распространенность ИЗЛ на территории Европейского региона составила 33,6–247,4 случая на 100'000 населения [43]. Ретроспективное когортное исследование из Южной Кореи сообщает о растущей распространенности идиопатического легочного фиброза с 2011 по 2019 г., а именно: с 7,50 до 23,2 случаев на 100'000 населения [65]. По данным регистра

ИЗЛ в Индии, заболеваемость и распространенность ИЗЛ составила 10.1–20.2 и 49.0–98.1, соответственно, на 100'000 населения, причем в нозологической структуре ИЗЛ в Индийском регистре преобладали пациенты с саркоидозом (37,3%) и интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани (19,3%), что существенно отличает данный регистр от подобных ИЗЛ-регистров других стран [30]. Ряд других эпидемиологических исследований также свидетельствует о бóльшей заболеваемости и распространенности ИЗЛ в целом и ИЛФ в частности среди стран Азиатско-Тихоокеанского региона [70]. Европейские исследования, направленные на изучение эпидемиологии интерстициальных заболеваний легких, сообщают о заболеваемости ИЗЛ в Дании равной 4,1 случаю на 100'000 населения в год [48], а в Испании 7,6 на 100'000 человек/год [20]. Исследователи из Финляндии также отметили тенденцию нарастания заболеваемости и распространенности ИЛФ с 2016 по 2021 г., являющегося наиболее неблагоприятным в прогностическом смысле интерстициальным заболеванием легких, и по состоянию на 2021 г. распространенность ИЛФ составила 36 случаев на 100'000 населения [119].

Что касается отечественных данных по эпидемиологии ИЗЛ, то они представляются весьма ограниченными. Так в Российской Федерации с момента появления первых отечественных рекомендаций по ИЛФ в 2016 г. начал функционировать Национальный регистр, на основании которого предварительные данные свидетельствуют о распространенности ИЛФ в РФ соответствующей 8-12 случаев на 100 000 населения в год, а заболеваемости 4-7 на 10 000, соответственно. Российский регистр, как и другие национальные регистры, имел определенные особенности. В частности, среди Российских пациентов, включенных в исследование, отмечалось преобладание женщин (57,5%) и высокая доля активных курильщиков (12,6%) [24]. В Российском Национальном регистре в очередной раз подтвердилась общемировая тенденция- поздняя диагностика ИЗЛ, составившая $19,8 \pm 28,3$ месяца с момента дебюта заболевания. Поздняя диагностика ИЗЛ в целом и ИЛФ в

частности неизбежно приводит к несвоевременному началу лечения, драматическому снижению легочной функции и ухудшению качества жизни и прогноза. В Датском исследовании, проведенном на когорте пациентов PFBIO, задержка в диагностике ИЛФ более чем на год была сопряжена со снижением выживаемости, ухудшением показателей качества жизни и увеличением числа госпитализаций [47]. Важные сведения о течении ИЛФ были получены благодаря Австралийскому регистру ИЛФ. Исследователями было установлено, что пациенты с «сохранной» легочной функцией (ФЖЕЛ > 80% от должн.), с одной стороны, и пациенты с умеренным и тяжелым снижением ФЖЕЛ (ФЖЕЛ < 80% от должн.) с другой, имели сопоставимые темпы и траекторию снижения параметров легочной функции (ФЖЕЛ -4,6% и -4,9% в год и DLco -4,9% и -4,7% в год, соответственно) [53]. Подобная тенденция была подтверждена и при post hoc анализе рандомизированных клинических испытаний антифибротических препаратов пирфенидона и нинтеданиба. Пациенты с более «сохранными» параметрами легочной функции и более низким физиологическим индексом GAP в сравнении с пациентами с «умеренным и тяжелым» снижением ФЖЕЛ и более высоким физиологическим индексом GAP имели столь же выраженное прогрессирующее снижение ФЖЕЛ и сопоставимую эффективность антифибротических препаратов [14;61]. Таким образом, на основании представленных данных исследований, особое значение должно отводиться ранней диагностике ИЗЛ, скринингу пациентов из групп риска и выявлению среди пациентов с ИЗЛ тех, кто имеет наибольший риск развития прогрессирующего легочного фиброза.

Безусловно важным в контексте анализа эпидемиологии ИЗЛ является представление о доле прогрессирующего легочного фиброза в общей структуре ИЗЛ, а также частоты развития ПФ-ИЗЛ при разных нозологических формах ИЗЛ. Наиболее полно стремилось охарактеризовать распространенность и заболеваемость ИЗЛ и долю прогрессирующего легочного фиброза на территории Европейского региона уже цитируемое в

настоящей работе исследование PERSEIDS, согласно результатам которого распространённость ИЗЛ с фибротическим фенотипом в Европейских странах колеблется от 26,7 до 236,8 на 100'000 населения, среди которых 1/3 пациентов соответствуют критериям прогрессирующего фиброза легких [43]. О бóльшей доле ПФ-ИЗЛ свидетельствуют результаты, полученные при анализе регистра легочного фиброза Канады, в котором из 2746 пациентов с фибротическим фенотипом ИЗЛ более половины (1376) ИЗЛ соответствовали критериям прогрессирующего фиброза [39]. По данным анализа крупной базы данных (35825 человек) в Соединенных Штатах Америки, частота встречаемости прогрессирующего легочного фиброза оценена в 60,6%. Однако столь высокая распространённость ПФ-ИЗЛ в данном исследовании, вероятно, обусловлена особенностями критериев, используемых для определения прогрессирования [79]. Таким образом, оценочная распространённость ПФ-ИЗЛ (кроме ИЛФ) составляет от 6.9 до 70.3/100 000 человек, а оценочная заболеваемость- от 2.1 до 32.6/100 000 человек в год [27]. Однако частота и темпы прогрессирования при различных нозологических формах ИЗЛ могут существенно отличаться. Так, ИЛФ традиционно рассматривается как неуклонно прогрессирующее заболевание. Согласно недавно опубликованным данным отечественного проспективного регистрового исследования, проведенного на территории Восточной Сибири, прогрессирование ИЛФ отмечалось в 100% случаев, в свою очередь диаметрально отличающийся риск прогрессирования был отмечен при саркоидозе, при котором критериям ПФ-ИЗЛ соответствовало только 4% случаев [75]. Согласно международному опросу 486 специалистов, специализирующихся на лечении ИЗЛ (пульмонологи, ревматологи и терапевты), у 18-32% пациентов с ИЗЛ, в условиях адекватного лечения и без такового, развивается прогрессирующий легочный фиброз [117]. О сопоставимом проценте (20-30%) ПФ-ИЗЛ в общей структуре ИЗЛ свидетельствуют и другие исследования [30;35;46]. Как уже упоминалось, траектория снижения легочной функции может быть неоднородной среди различных нозологических форм ИЗЛ с прогрессирующим легочным

фиброзом. Исследование, посвященное изучению динамики функциональных показателей в крупных когортах пациентов в Великобритании и США, установило, что на темпы снижения легочной функции при прогрессирующем фиброзе оказывает существенное влияние нозологическая форма ИЗЛ. Так у пациентов с ПФ-ИЗЛ, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани, темпы снижения легочной функции были достоверно меньшими, в сравнении с фибротическим фенотипом гиперчувствительного пневмонита и идиопатическими интерстициальными пневмониями, отличными от ИЛФ [78]. Важные сведения о характере прогрессирования ИЗЛ, ассоциированных с системной склеродермией (СС-ИЗЛ) были получены путем анализа базы данных EUSTAR. Исследователи установили, что у 27% пациентов отмечается прогрессирующее ухудшение параметров легочной функции в течение 12 ± 3 месяцев наблюдения. Рассматривая больший период наблюдения, а именно в течение 5 лет, было выявлено, что среди пациентов с прогрессирующим фиброзом легких в рамках СС-ИЗЛ (установленном на основании 12-месячного периода наблюдения) 33% пациентов не прогрессировали в последующее время, 58% прогрессировали медленно, с большим количеством периодов стабильности/улучшения и только у 8% отмечалось стремительное неуклонное снижение параметров легочной функции [46]. Существенные особенности траектории легочной функции имеют и пациенты с саркоидозом. В ретроспективном когортном исследовании, направленном на изучение функциональной характеристики пациентов с прогрессирующим фиброзом легких при саркоидозе, было выявлено, что среди 106 пациентов с «запущенным» саркоидозом (определяемым как пациенты с саркоидозом и DL_{CO} менее 50%) 15% соответствовало критериям прогрессирующего фиброза легких, однако прогрессирование в течение первых 24 месяцев наблюдения не было предиктором последующего ухудшения параметров легочной функции. Динамика показателя ФЖЕЛ в этом исследовании варьировала в диаметрально различающихся пределах: от -34% от исходного до + 45% за 2 года

наблюдения [96]. В другом ретроспективном наблюдательном исследовании, только у 7% с саркоидозом пациентов отмечалось снижение ФЖЕЛ на 10% и более от исходного за 24 месяца, причем как и в предыдущем исследовании, исходное прогрессирование не обладало предсказательной ценностью в отношении прогрессирования в последующие 24 месяца [107]. Таким образом, естественное течение и темпы фиброзообразования в легочном интерстиции могут существенно отличаться при различных нозологических формах ИЗЛ, что лишний раз подчеркивает необходимость в тщательной дифференциальной диагностике для адекватного выбора стратегии медикаментозной терапии. А различия в эпидемиологических данных могут в том числе объясняться отсутствием унифицированного подхода к определению прогрессирования ИЗЛ и различием в используемых критериях для определения прогрессирующего легочного фиброза.

1.2. Определение и критерии прогрессирующего фиброза легких

Как уже упоминалось, развитие фиброза легочного интерстиция и темпы прогрессирующего фиброзообразования являются важнейшими прогностическими детерминантами и определяющими событиями в выборе тактики лечения. Таким образом, для описания ИЗЛ, которое, вне зависимости от нозологической принадлежности, в определенный момент времени начинает проявлять признаки неуклонного прогрессирования (нарастания) фиброза, были предложены термины «прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ», «прогрессирующий фибротический фенотип ИЗЛ», а также «прогрессирующий фиброз легких». Получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что при развитии прогрессирующего легочного фиброза, независимо от исходной этиологии заболевания (гиперчувствительный пневмонит, СЗСТ-ИЗЛ, саркоидоз, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония, неклассифицируемое ИЗЛ и др.), траектория снижения легочной функции и выживаемость пациентов будет неотличима от таковой при ИЛФ, что подтверждается в сравнительном

анализе групп контроля в исследованиях INBUILD и INPULSIS [22]. На сегодняшний день не существует унифицированного подхода к определению прогрессирующих ИЗЛ, соответственно также отсутствуют и единые диагностические критерии. С нашей точки зрения, более приемлемым является термин «прогрессирующий легочный фиброз», эту формулировку мы и будем использовать на страницах настоящей работы. В различных исследованиях и руководствах, для определения прогрессирующего легочного фиброза используются клинические (нарастание респираторных симптомов), функциональные (снижение ФЖЕЛ и снижение DLco, как в абсолютном, так и в относительном значении) и рентгенологические критерии (нарастание признаков фиброза на ВРКТ), а также различные их комбинации, оцененные за определенный период времени, границы которого также не определены. Наиболее используемыми и цитируемыми являются критерии, пришедшие в клиническую практику из исследования INBUILD. Данное исследование ставило перед собой задачу изучить потенциальную эффективность антифибротической молекулы ингибитора тирозинкиназ нинтеданиба при прогрессирующих ИЗЛ, кроме ИЛФ [33;116]. Пациенты, включенные в это исследование, должны были соответствовать следующим критериям, оцениваемым за 24 предшествующих месяца:

- относительное снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 %_{долж.};
- относительное снижение ФЖЕЛ на $\geq 5 < 10$ %_{долж.} и ухудшение респираторных симптомов;
- относительное снижение ФЖЕЛ на $\geq 5 < 10$ %_{долж.} и увеличение распространенности фиброза по данным ВРКТ;
- ухудшение респираторных симптомов и увеличение распространенности фиброза по данным ВРКТ.

Исследование достигло первичной конечной точки и на основании его результатов, в инструкцию по медицинскому применению препарата нинтеданиб в Российской Федерации было внесено показание «ИЗЛ с

прогрессирующим фибротическим фенотипом», а также именно критерии INBUILD были положены в основу определения прогрессирующего фибротического фенотипа ИЗЛ резолюцией Междисциплинарного Совета отечественных экспертов [2].

Вопросу о том, насколько требуется столь длительный период наблюдения (24 месяца) для констатации факта развития прогрессирующего фиброза легких, и соответствуют ли критерии INBUILD парадигме ранней диагностики прогрессирующего фиброза, посвящено значительное число исследований, часть из которых предлагают более «мягкие» критерии, а также более короткий период наблюдения. Так, в исследовании, посвященном изучению влияния краткосрочной динамики легочной функции на выживаемость при фибротическом варианте гиперчувствительного пневмонита продемонстрировано, что снижение ФЖЕЛ на 5% и DLco на 10% от исходного за 1 год было достоверным предиктором летальности [67]. Однолетнее снижение функциональных показателей показало свою предиктивную роль и при интерстициальном заболевании легких, ассоциированном с системной склеродермией, однако в данном исследовании в качестве критериев использовались снижение ФЖЕЛ на 10% от исходного или сочетание снижения ФЖЕЛ на 5-9% и DLco более чем на 15% за 12 месяцев [36]. Важным событием для специалистов по респираторной медицине была публикация в 2022 г. рекомендаций ATS/ERS/JRS/ALAT по ИЛФ и прогрессирующему легочному фиброзу. В данном документе экспертами были предложены следующие критерии прогрессирующего легочного фиброза [84]:

1. Нарастание выраженности респираторных симптомов
2. Функциональные признаки прогрессирования заболевания (любое из следующего):
 - а. Абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ от исходного в течение 1 года наблюдения

- б. Абсолютное снижение $D_{lco} \geq 10$ % от исходного в течение 1 года наблюдения
- 3. Рентгенологические признаки прогрессирования ИЗЛ (один или несколько из следующих признаков):
 - а. Нарастание тракционных бронхоэктазий
 - б. Появление новых участков повышенной плотности легочной ткани по типу «матового стекла» в зонах расположения тракционных бронхоэктазий
 - в. Появление тонких ретикулярных изменений
 - г. Увеличение степени или повышение грубости ретикулярных изменений
 - д. Появление или увеличение «сотовых» структур
 - ж. Прогрессирующее уменьшение объема доли легкого

Данные критерии отражают мнение экспертов, однако их диагностическая и прогностическая ценность требует дальнейшего изучения и валидации. Также известны альтернативные критерии, используемые в исследованиях uILD (изучение эффективности пирфенидона при прогрессирующем неклассифицируемом ИЗЛ) [71] и RELIFE (изучение эффективности пирфенидона при ПФ-ИЗЛ, отличных от ИЛФ) [21]. В исследовании uILD для определения прогрессирующего фиброза легких использовался критерий абсолютного снижения ФЖЕЛ на 5% и более от исходного или существенное ухудшение респираторных симптомов. В свою очередь, в рандомизированном клиническом испытании RELIFE использовался критерий снижения ФЖЕЛ на 5% и более от исходного на основании не менее трех измерений в течение 6-24 месяцев, несмотря на проводимую терапию. Таким образом, различные пороговые значения функциональных показателей и существенно варьирующие требования к длительности необходимого периода наблюдения вносят сложности в диагностике прогрессирующего легочного фиброза и интерпретации результатов клинических исследований. Предполагая, что

показатели выживаемости могут варьировать, в зависимости от используемого критерия прогрессирующего фиброза легких, было проведено мультицентровое когортное ретроспективное исследование, включавшее пациентов с фибротическими ИЗЛ, отличными от ИЛФ [56]. В исследовании сравнивалась 1- и 3-летняя выживаемость в зависимости от используемого критерия для определения ПФ-ИЗЛ: 1) INBUILD; 2) ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 г.; 3) uILD; 4) RELIFE. Интересно, что из 753 пациентов с фибротическими ИЗЛ, 54% были классифицированы в группу ПФ-ИЗЛ как минимум по одному из четырех предложенных критериев, однако только 17% пациентов удовлетворяли одновременно всем четырем критериям. Выживаемость пациентов с ПФ-ИЗЛ, определенная по любому из трех критериев (INBUILD; ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 или RELIFE) была неотличима от таковой с сопоставимой когортой пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, и только при определении ПФ-ИЗЛ по критериям uILD была более благоприятной, чем при ИЛФ. Таким образом, для устранения терминологических и диагностических неопределенностей, остро стоит вопрос об унификации определения и диагностических критериев прогрессирующего легочного фиброза.

1.3. Патогенез прогрессирующего фиброза легких

Неблагоприятный прогноз, схожие траектории снижения легочной функции и сопоставимая эффективность антифибротических препаратов свидетельствуют о существовании общих патобиологических механизмов, лежащих в основе прогрессирующего легочного фиброза при ИЗЛ различной этиологии. Согласно современным представлениям, ключевым фактором развития фиброза легочного интерстиция является совокупность трех неблагоприятных «событий»: повторяющихся микроповреждений альвеолярного эпителия, генетической предрасположенности и неадекватной (аберрантной) репарации. Позволим себе более подробно остановиться на каждом из этих факторов в отдельности. Заметное переориентирование

взгляда с «воспалительной» теории легочного фиброза на «эпителиальную» начало происходить с 2001 года, с момента публикации обзорной статьи Selman M. et al. с соавт., где убедительно иллюстрировалась концепция повторяющегося повреждения эпителия и неадекватная его репарация, связанная с избыточной активацией путей фиброгенеза [59]. Окончательный крах «воспалительной» теории произошел после публикации результатов исследования PANTHER-IPF, в котором тройная противовоспалительная терапия была ассоциирована с повышенной летальностью пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [85].

Генетическая предрасположенность к развитию легочного фиброза подтверждается выявлением как частых, так и редких мутаций у пациентов как со спорадическими, так и семейными формами легочного фиброза, в частности, выявление однонуклеотидного полиморфизма rs35705950 в промоторной части гена, кодирующего муцин 5В (MUC5B) [98]. Известно, что гиперпродукция MUC5B муцин-секретирующими клетками в микросотах приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, и, вероятно, удлиняет период персистенции повреждающего фактора [41;124]. Интересно, что полиморфизм MUC5B является фактором риска развития не только ИЛФ (и семейного легочного фиброза), но и ИЗЛ, ассоциированных с системной склеродермией и гиперчувствительного пневмонита [57;66]. Общность генетического ландшафта ИЛФ с другими ИЗЛ, приводящими к развитию прогрессирующего легочного фиброза, не сводится исключительно к ассоциации с мутациями муцин-связанных генов. Установлены общие для многих «фибротических» ИЗЛ полиморфизмы в генах связанных с длиной теломер (TERT, TERC, PARN и др.) [13;55;66;76], мутации в которых снижают регенераторный потенциал клеток альвеолярного эпителия, а также в генах ответственных за секрецию поверхностно активных веществ (SFTPC и др.), что приводит к накоплению дисфункциональных компонентов сурфактанта в альвеолярных клетках II типа, их повреждению и гибели [55;91;93]. Таким образом, генетические полиморфизмы обуславливают повышенную

восприимчивость альвеолярных клеток к повреждению и снижают их потенциал для физиологической репарации. В последнее время большое внимание уделяется проблеме старения клеток респираторного эпителия и связанному с этим изменению профиля сигнальных молекул [25;77;92]. Для стареющих клеток альвеолярного эпителия помимо изменения профиля сигнальных молекул свойственны также дефектная аутофагия, митохондриальная дисфункция и стресс эндоплазматического ретикулума [40].

Повторяющееся повреждение альвеолярного эпителия в условиях дефектной репарации приводит к избыточной и неконтролируемой продукции профибротических молекул, среди которых особую роль играют трансформирующий фактор роста (ТФР- β), ИЛ-6. ТФР на сегодняшний день отводится одно из ключевых мест в развитии поддержании процессов фиброобразования, плеiotропные эффекты которого приводят к гиперактивации фибробластов, их трансдифференцировки и эпителиально-мезенхимальному переходу [51;118;122]. Будучи основной клеткой, секретирующей избыточные количества экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), (мио)фибробласты при прогрессирующем легочном фиброзе проявляют устойчивость к апоптозу, конститутивные признаки старения и митохондриальной дисфункции. В свою очередь, ЭЦМ при фиброзе легких является топографически, химически и механически отличным от внеклеточного матрикса здорового легкого и по принципу обратной связи может усиливать фиброобразование [72;118;120]. Резюмируя, в определенный момент естественного течения различных интерстициальных заболеваний легких, развитие и прогрессирование фиброобразования легочного интерстиция протекает по универсальному сценарию, что объясняет их схожесть не только в патогенетическом, но и прогностическом смысле, а также объясняет рациональность определенной унификации терапевтического подхода.

1.4. Реалии и перспективы использования биомаркеров прогрессирующего фиброза легких

Гетерогенная группа патологических состояний, лежащих в основе прогрессирующего легочного фиброза, представляется важной проблемой респираторной медицины в силу чрезвычайно неблагоприятного прогноза и существующей ограниченности лечебных возможностей. Словом, не возникает сомнений в необходимости поиска биологических маркеров, позволяющих с должной степенью чувствительности и специфичности использовать их для ранней диагностики, выявления групп наибольшего риска развития прогрессирующего легочного фиброза из общей когорты пациентов с ИЗЛ, динамического наблюдения и оценки эффективности лечения. Согласно определению, биомаркер это показатель, который может быть объективно измерен и оценен как индикатор биологических процессов: как в норме, так и при патологических процессах, а также при мониторинге проводимой терапии. Современные требования, предъявляемые к биомаркеру могут быть сгруппированы в акрониме SMART [5]:

S – specific and sensitive – специфичность и чувствительность

M – measurable – измеряемость параметра

A – available and affordable – доступность

R – responsive and reproducible – воспроизводимость

T – timely – своевременность.

В настоящее время, биомаркера, который бы адекватно удовлетворял всем задачам и предъявляемым требованиям не найдено. В качестве потенциальных биомаркеров предлагаются как клинические, так и лабораторные, лучевые (данные методов имидж-диагностики), морфологические и др. параметры.

Клинические биомаркеры

Несмотря на развитие инструментальных методов диагностики, данные, полученные в результате осмотра, несут важнейшую информацию. Так простая антропометрическая характеристика – индекс массы тела (ИМТ) обладает заметной прогностической ценностью. По результатам

ретроспективного анализа данных, полученных в ходе исследования INPULSIS, было зафиксировано значительно большее снижение форсированной жизненной емкости легких у пациентов с ИЛФ, имеющих ИМТ <25 кг/м², чем у пациентов с ИМТ 25–30 кг/м² (-283,3 против -207,9 мл за 52 нед) [54]. При анализе данных о 3169 пациентах с фибротическими ИЗЛ Канадского регистра было установлено, что избыточная масса тела и ожирение были ассоциированы с худшими функциональными показателями и снижением качества жизни, в сравнении с пациентами, которые имели нормальный ИМТ. В свою очередь пациенты с дефицитом массы тела также имели худшие показатели легочной функции, нежели пациенты с ИМТ 18,5–25 кг/м² [95]. При прогрессирующих легочных фиброзах, отличных от ИЛФ, по данным субанализа исследования INBUILD, также было отмечено повышение темпов снижения легочной функции и риска обострения (острого прогрессирования) ИЗЛ у пациентов со сниженным показателем ИМТ. Причем каждое снижение массы тела на 4 кг было сопряжено с повышением риска обострения и смерти в 1,38 раз [63]. Что касается взаимосвязи ИМТ и другого интерстициального заболевания легких – саркоидоза, то в результате ряда когортных исследований факт ожирения стал рассматриваться как потенциальный фактор риска развития саркоидоза, повышающий вероятность его развития более чем в 1,74–3,5 раза [28]. Согласно нашим собственным данным, ожирение у пациентов с саркоидозом приводит к большей выраженности одышки, активности системного воспаления и более частому выявлению признаков фиброза на ВРКТ [10].

Другим ключевым фактором, позволяющим заподозрить ИЗЛ в момент первого контакта (зачастую, с врачами первичного звена) является выслушивание при аускультации конечно-инспираторной крепитации. Так по данным Российского регистра ИЗЛ, крепитация на высоте вдоха – один из наиболее частых симптомов (второй по частоте после одышки), определяемый у 93,8% пациентов, включенных в регистр [24]. В другом исследовании, выполненном на базе одного из центров ИЗЛ в Канаде, частота выслушивания

крепитации на момент первичного обращения за медицинской помощью составила 93% для пациентов с ИЛФ и 73% для пациентов с ПФ-ИЗЛ, отличными от ИЛФ [74]. Причем частота наличия данного аускультативного феномена превышала частоту жалоб на кашель и одышку. Таким образом, аускультация является одним из потенциальных инструментов ранней диагностики прогрессирующего фиброза легких и ИЗЛ, к нему приводящих [34].

Важность клинического осмотра подчеркивается и в исследованиях, ошибочно кажущихся анекдотическими. Так по данным наблюдательного исследования из США было установлено, что в популяции пациентов с ИЛФ значительно чаще преобладает светлый цвет глаз (у 114 из 147, т.е. 77,6%). Стремясь объяснить полученные результаты, авторы приводят ассоциацию с высокими риском развития легочного фиброза у пациентов с болезнью Германски-Пудлака, проявлениями которого среди прочих является гипопигментация кожи и глаз. Кроме того, авторы ссылаются на экспериментальные исследования, демонстрирующие высокую частоту выявления фиброза легких у мышей со светлым цветом глаз и мутацией в гене HPS [81]. Таким образом, представляется исключительно важным продолжение изучения клинических биомаркеров ИЗЛ в целом и ПФ-ИЗЛ в частности.

Лабораторные биомаркеры

Неисчислимо обширное количество биологических маркеров, идентификация которых проводится с использованием методов лабораторной диагностики и анализирующих различные биологические жидкости и состав выдыхаемого воздуха, не позволяет изложить в данном разделе исчерпывающую характеристику состояния проблемы на текущее время.

Патогенетически обоснованным, согласно современной модели прогрессирующего легочного фиброза, является изучение биомаркеров –

продуктов эпителиального повреждения, к наиболее изученными из которых относятся KL-6 и сурфактантные протеины SP-A и SP-D. KL-6 представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, экспрессируемый преимущественно альвеолоцитами II типа. В разное время установлен факт повышения данного биомаркера у пациентов с ИЛФ, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией, гиперчувствительным пневмонитом, СЗСТ-ИЗЛ, саркоидозом и др. как в сыворотке крови, так и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Ценность данного биологического маркера была показана и при динамическом наблюдении, выявившем обратную корреляцию уровня KL-6 с функциональными показателями [29;89;73;113]. Важным представляется факт, что KL-6 является не просто «биомаркером-свидетелем», а проявляет важную патогенетическую роль, будучи фактором хемотаксиса для легочных фибробластов [45]. Концентрация в крови, а также в жидкости БАЛ сурфактантных протеинов – молекул, секретируемых альвеолоцитами II типа, закономерно претерпевает изменения в условиях легочного повреждения и прогрессирующего фиброобразования интерстиция. Так в ряде исследования было установлено, что высокий сывороточный уровень SP-A и SP-D сопряжен со снижением DLco и ФЖЕЛ, а также может обладать предиктивной способностью в отношении выживаемости и риска обострений [32;114;126]. В последнее время стали появляться малочисленные исследования о роли онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, продуцируемых муцин-секретирующими клетками (в частности метапластически измененным альвеолярным эпителием) для оценки прогноза пациентов с ИЗЛ [64;69]. Однако их роль в настоящее время представляется малоизученной, что обосновало целесообразность изучения данных биомаркеров в рамках настоящего диссертационного исследования.

Другим ключевым патогенетическим событием в развитии прогрессирующего фиброза легких является aberrantный метаболизм внеклеточного матрикса. Таким образом, патобиологически обоснованным является изучение циркулирующих в крови продуктов деградации и синтеза

компонентов соединительнотканной стромы легкого, а также матриксных металлопротеиназ (ММП), вовлеченных в метаболизм коллагена. В результате многочисленных исследований было установлено, что в крови пациентов с легочным фиброзом отмечается повышение таких цинк-зависимых протеиназ, как ММП-1,2,3,7,9, причем степень повышения ММП-1 и ММП-7 является наибольшей [29;73;89;113]. Известны исследования, изучающие дифференциально-диагностическую ценность сывороточного уровня матриксных металлопротеиназ, однако результаты их неоднозначны. Так, в одном исследовании было выявлено, что степень повышения ММП 1 и 7 была наибольшей при ИЛФ, что отличало данную нозологическую форму от других фибротических ИЗЛ, в том числе с ВРКТ вариантом обычной интерстициальной пневмонии [73]. В другом исследовании, изучавшем концентрацию ММП-7 в жидкости БАЛ, не удалось выявить различий в степени повышения данного биомаркера при ИЛФ, саркоидозе и идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии [113]. Не менее привлекательным в исследовательском плане и ожидаемой практической ценности является изучение метаболитов коллагена, в частности его пропептидов. Известна работа, в которой исследовался уровень пропептидов коллагена I типа и III у пациентов с системной склеродермией, в зависимости от наличия/отсутствия ИЗЛ. Более высокий сывороточный уровень исследуемых пропептидов был выявлен у пациентов с ССД-ИЗЛ, причем степень его повышения коррелировала с тяжестью поражения легких [37]. В проспективном мультицентровом когортном исследовании PROFILE, выполненном в Великобритании, была зафиксирована достоверная ассоциация таких неэпитопов, как пропептид коллагена III и пропептид коллагена VI с прогрессированием легочного фиброза [80]. Продолжаются дальнейшие исследования существующих, а также поиск новых кандидатов-биомаркеров метаболизма внеклеточного матрикса, результаты которых имеют потенциал улучшить существующие диагностические возможности и

усовершенствовать прогностические инструменты в отношении прогрессирующего легочного фиброза.

Учитывая то, что одним из основных требований, предъявляемых к биомаркеру и приближающих его внедрение в реальную клиническую практику, является доступность, то не вызывает удивления поиск биологических маркеров среди показателей, оцениваемых «рутинными» методами. Одним из таких «рутинных» методов лабораторного исследования является клинический анализ крови, который находится в авангарде лабораторно-инструментальных обследований пациентов любого профиля. В одном из мультицентровых ретроспективном исследований было выявлено, что повышения как абсолютного, так и относительного количества моноцитов в периферической крови было сопряжено с достоверным снижением выживаемости. А установленное в исследовании пороговое значение абсолютного числа моноцитов равное 950 клеток/мкл было валидировано на большой популяции (7000 пациентов) пациентов с ИЛФ [97]. В другом ретроспективном исследовании, в котором анализировались данные о 2067 пациентах из трех рандомизированных клинических испытаний (ASCEND, CAPACITY и INSPIRE) было установлено, что превышение абсолютного числа моноцитов в периферической крови более 600 клеток/мкл сопряжено со значимым повышением риска прогрессии легочного фиброза и однолетней смертности. Интересно, что в дальнейшем динамика абсолютного числа моноцитов не влияла на темпы снижения легочной функции и летальность, а на уровень моноцитов не влияла проводимая терапия [62]. Потенциальная клиническая полезность использования моноцитов в качестве биомаркера прогрессирующих легочных фиброзов требует дальнейшего изучения. Вероятно, что более точный дифференциальный анализ уровня всех клеток моноцитарного происхождения в крови повысит диагностическую и прогностическую ценность, а также будет представляться более патогенетически обоснованным.

Инструментальные биомаркеры

Одно из центральных мест в диагностике и дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких отводится ВРКТ. На сегодняшний день, ни у кого не возникает сомнений в том, что обнаружение ВРКТ-картины (паттерна) обычной интерстициальной пневмонии является важнейшим независимым фактором риска последующего прогрессирования легочного фиброза, а также предопределяет неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости. Причем прогностическая ценность картины ОИП проявляется среди всего спектра ИЗЛ, независимо от этиологии, что позволило некоторым авторитетным исследователям озвучить предложение о придании обычной интерстициальной пневмонии статуса отдельной нозологии, а не только рентгено-морфологического синдрома [60;99;121]. Другим важным КТ-биомаркером является обнаружение тракционных бронхоэктазий, которые также являются предикторами прогрессирования как субклинических интерстициальных изменений в легких в клинически манифестные формы ИЗЛ, так и предсказывают неблагоприятный прогноз ИЗЛ [15;42;44]. Менее изученным представляется вопрос о генезе лимфаденопатии при ИЗЛ как таковом, так и о прогностической ценности данного рентгенологического проявления. Так в ретроспективном исследовании на 152 пациентах с ИЛФ, выявление трех и более увеличенных лимфатических узлов средостения было ассоциировано с достоверным повышением летальности (более чем в 5 раз) и прогрессированием легочного фиброза (почти в 3 раза), в сравнении с пациентами без лимфаденопатии [100]. Не менее интересным представляется выявленный в ряде исследований факт, что детекция лимфаденопатии на ВРКТ у пациентов с системной склеродермией, существенно повышает риски последующего развития ИЗЛ [87;90].

В процессе активного изучения роли висцеральной жировой ткани в генезе многих заболеваний внутренних органов не остались в стороне и респираторные проблемы депонирования избытка висцерального жира. Так в одном исследовании было установлено, что двукратное увеличение объема

перикардального и висцерального жира по данным КТ, на 20% и 30% соответственно повышает шансы выявления субклинических интерстициальных легочных аномалий [16]. Упомянутыми выше ВРКТ симптомами и синдромами не ограничивается список кандидатных биомаркеров, а развитие методик искусственного интеллекта в анализе данных лучевых методов обследования еще более увеличивает и без того перспективное направление научных исследований.

Арсенал методов торакальной визуализации в последние годы расширился за счет активного внедрения и совершенствования методики ультразвукового исследования легких. Основной особенностью УЗИ легких является то, что визуализируемая картина не является отражением анатомических структур легочной ткани, а представляет собой совокупность артефактов, возникающих при прохождении и реверберации ультразвукового луча от нормально и патологически измененных структур поверхностных слоев легких. Появление вертикальных артефактов, отходящих от плевральной линии, получило название В-линий, детекция которых отражает повышение плотности субплевральных отделов легочной паренхимы. Именно выявление В-линий в сочетании с утолщенной и прерывистой плевральной линией является косвенным признаком интерстициальных, в т.ч. «фиброзных», изменений в легких. В различных исследованиях показана потенциальная роль УЗИ легких в ранней диагностике ИЗЛ ассоциированных с системной склеродермией [8], с поражением легочной ткани в рамках COVID-19 [7] и других интерстициальных заболеваний легких. А степень выраженности УЗИ-изменений, оцененных с помощью полуколичественных шкал, прямо коррелирует с изменениями в легких по данным ВРКТ [23]. Использование ультразвукового исследования легких, как относительно простого в использовании, неинвазивного и лишенного лучевой нагрузки метода, представляется нам важным инструментом торакальной визуализации как с целью скрининга групп риска развития ИЗЛ, так и с целью

динамического наблюдения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких.

Привлекательным, с точки зрения ожидаемой пользы, является изучение как легочной, так и системной микроциркуляции у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и прогрессирующим легочным фиброзом. В разное время установлено изменение микроциркуляторного русла легких при развитии фиброза легочного интерстиция. Описано формирование анастомозов между системными и легочными сосудами [108], редукция микрососудов в зоне фиброза и избыточный неоангиогенез в участках легочной ткани, прилежащих к фиброзным [31]. Появляются данные о том, что характер неоангиогенеза (тип новообразования сосудов) может отличаться при различных формах интерстициальных заболеваний легких [11]. На сегодняшний день арсенал высокочувствительных и специфичных, в должной степени информативных и воспроизводимых инструментов для неинвазивной оценки легочной микроциркуляции ограничен. Изменение системной микроциркуляции в условиях ИЗЛ также вызывает исследовательский интерес. По мнению многих исследователей, кожная микроциркуляция является интегральным показателем и отражением системной микроциркуляции, что позволяет рассматривать кожу как наиболее репрезентативный и удобный орган для оценки состояния микроциркуляторного русла [3;4;6]. Объектом исследования при капилляроскопии наиболее часто являются капилляры ногтевого ложа пальцев рук (реже ног), в связи с почти горизонтальным расположением капиллярных петель относительно поверхности тела. Основными преимуществами капилляроскопии ногтевого ложа являются простота выполнения, неинвазивность, низкая себестоимость, высокая воспроизводимость и высокий коэффициент согласия Каппа Коэна [38;49]. В ревматологии капилляроскопия является важнейшим диагностическим инструментом, позволяющим оценить морфологию капиллярных петель ногтевого ложа. Так при системной склеродермии определяются увеличенные и гигантские

капилляры, кровоизлияния в перикапиллярной зоне, наличие распространенных бессосудистых зон, что позволило рассматривать капилляроскопические аномалии в качестве признаков системной склеродермии [88;103;104]. В ряде исследований была показана прогностическая ценность капилляроскопии, выраженность выявляемых микрососудистых нарушений на которой была предиктором развития поражения легких (ИЗЛ) при системной склеродермии. Однако на сегодня известно крайне мало исследований, изучающих особенности капилляроскопической картины и их прогностическую ценность при ИЗЛ не ревматического генеза [109]. В своем исследовании мы также изучали как диагностическую, так и прогностическую роль капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с ИЗЛ различного генеза в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирующего легочного фиброза.

1.5. Резюме по главе 1

Актуальность изучения и практическая важность поиска биологических маркеров предикторов прогрессирующего легочного фиброза, как наиболее неблагоприятного варианта течения интерстициальных заболеваний легких независимо от этиологии не вызывает сомнения. Несмотря на то, что роль повреждения эпителия в генезе фиброза легочного интерстиция установлена относительно давно, существующие и используемые на сегодняшний день маркеры эпителиального повреждения не удовлетворяют всем требованиям, которые предъявляются к идеальному биомаркеру. Высокомолекулярные гликопротеины СА 19-9 и СА 125 в ряде исследований показали свою потенциальную прогностическую полезность, однако данные весьма ограничены. Другой «темной зоной» в проблеме интерстициальных заболеваний легких является патогенетическая роль и способы изучения легочной (и системной) микроциркуляции. Одним из наиболее удобных и применимых в клинической практике способов оценки микроциркуляции, является капилляроскопия ногтевого ложа. Однако ее роль при ИЗЛ отличного

от СЗСТ генеза не установлена. В этой связи дальнейшее изучение маркеров-предикторов фиброобразования, в частности онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, а также микроциркуляторных нарушений, представляется нам актуальным и имеющим важное прикладное значение.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование, направленное на совершенствование диагностики фиброзообразования при интерстициальных заболеваниях легких, выполнено в период с 2021 по 2023 гг. на базе отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией и правилами GCP, было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» 22.02.2022 г., протокол No 2/1.

2.1. Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование, объектом которого являлись 77 пациентов с интерстициальными изменениями в легких по данным ВРКТ органов грудной клетки (ОГК), отвечающие критериям включения/невключения. Диагноз ИЗЛ устанавливали на основании анамнестических, клинико-лабораторных, компьютерно-томографических и функциональных данных с использованием мультидисциплинарного обсуждения, руководствуясь отечественными (Клинические рекомендации «Идиопатический легочный фиброз», 2021; Клинические рекомендации «Саркоидоз», 2019) и международными (ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis, 2021; Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline, 2018; Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand, 2020; Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline, 2020) руководствами и рекомендациями [1;8;19;52;82;83].

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов старше 18 лет

2. Наличие интерстициальных изменений в легких на ВРКТ
3. Длительность периода с момента выявления интерстициальных изменений в легких на ВРКТ до момента включения в исследование не менее 6 месяцев
4. Наличие подписанного информированного согласия

Критерии невключения в исследование:

1. Хронические заболевания в стадии декомпенсации (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет с наличием макро- и микрососудистых осложнений)
2. Острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе
3. Диагностированные ранее тромботические микроангиопатии (тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитикоуремический синдром, антифосфолипидный синдром и др.)
4. Пациенты с диспропорциональной легочной гипертензией и пациенты с легочной гипертензией, получающие ЛАГ-специфическую терапию.
5. Пациенты с установленным диагнозом злокачественного новообразования любой локализации

На основании наличия/отсутствия критериев прогрессирующего фиброза (ПФ) легких в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование, пациенты были разделены на две группы: пациенты с непрогрессирующими ИЗЛ (неПФ-ИЗЛ) – 28 человек и пациенты с прогрессирующим фиброзом легких (ПФ-ИЗЛ) – 49 человек. В качестве критериев прогрессирующего фиброза легких оценивались:

- 1) Нарастание респираторных симптомов
- 2) Функциональные критерии прогрессирования (абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\geq 5\%$ и/или абсолютное снижение диффузионной способности легких (Dlco) $\geq 10\%$ от исходного)

3) Нарастание рентгенологических признаков фиброза (нарастание тракционных бронхоэктазий, симптома «сотовое легкое», объемное уменьшение долей легкого, нарастание ретикулярных изменений в зонах тракционных бронхоэктазий).

При наличии двух критериев ПФ пациенты были распределены в группу ПФ-ИЗЛ, при отсутствии критериев ПФ (или наличии только одного критерия) – в группу неПФ-ИЗЛ. Исследование было проведено в два этапа: первый – основной этап и второй этап – исследование по определению маркеров метаболизма внеклеточного матрикса. Таблица-схема дизайна проведенного исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1.- Схема дизайна исследования

2.2. Методы обследования пациентов

2.2.1. Общеклиническое обследование

У всех пациентов, включенных в исследование, выполнялся сбор жалоб и анамнеза. Особое внимание уделялось оценке наличия и выраженности респираторных симптомов (кашель, одышка), признаков синдрома Рейно. Для количественной оценки выраженности одышки использовалась модифицированная шкала Совета по медицинским исследованиям Великобритании (mMRC), которая представляет собой 5

утверждений о связи физической нагрузки с тяжестью респираторного дискомфорта. Каждому утверждению соответствует определенный балл от 0 до 4, а именно 0 баллов – когда одышка возникает только при выполнении высокоинтенсивных физических нагрузок, 4 балла – когда одышка ограничивает минимальную физическую активность:

- 0- одышка беспокоит только при очень тяжелой физической нагрузке;
- 1- одышка возникает при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъеме на небольшое возвышение
- 2- одышка приводит к более медленной ходьбе, по сравнению с другими людьми того же возраста или появляется необходимость останавливаться при спокойной ходьбе по ровной местности
- 3- одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут спокойной ходьбы по ровной местности
- 4- одышка ограничивает возможность выйти из дома или появляется при одевании или раздевании.

При оценке анамнестических данных учитывалась длительность заболевания в неделях и факт перенесенной новой коронавирусной инфекции. Проводимая медикаментозная и немедикаментозная терапия у включенных в исследование пациентов не была подвергнута анализу и межгрупповому сравнению, так как на момент поступления в клинику и включения в исследования все пациенты (100%) получали низкие дозы системных глюкокортикостероидов (2–12 мг метилпреднизолона) и ни один из обследуемых пациентов не получал антифибротические препараты. При физикальном обследовании органов дыхания особое внимание уделялось аускультации для выявления феномена мягкой крепитации, выслушиваемой в конечную фазу вдоха.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам выполнялся клинический анализ крови, а особое внимание уделялось уровню лимфоцитов и моноцитов, а также показателю их соотношения. В качестве потенциального биомаркера прогрессирующего

фиброза легких нами исследовался сывороточный уровень высокомолекулярных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125 с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа- технология ARCHITECT, Abbott (США).

В рамках второго этапа исследования 32 пациентам (16 пациентам с неПФ-ИЗЛ и 16 пациентам с ПФ-ИЗЛ), а также 8 испытуемым из группы контроля выполнялось определение прямых продуктов метаболизма коллагена – пропептида 3 типа, а также матриксных металлопротеиназ 7 и 9 иммуноферментным методом. Для выполнения второго этапа исследования натошак производили взятие венозной крови из локтевой вены, для сбора образцов использовали одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer SST II Advance с активатором свертывания и разделительным гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США). Полученные образцы центрифугировали в течение 20 мин при 1000g, затем аликвотировали в микроцентрифужные пробирки типа Эппендорф 1,5 мл и замораживали при температуре -70°C . Содержание пропептида коллагена 3 типа и матриксных металлопротеиназ 7 и 9 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием специальных наборов реагентов: «High Sensitive ELISA Kit For Procollagen III N-Terminal Propeptide» (MyBioSource, США); «Human Matrix Metalloproteinase 7 ELISA Kit» (MyBioSource, США); «Human Matrix Metalloproteinase 9 ELISA Kit» (MyBioSource, США). Подготовку реагентов выполняли следующим образом: перед использованием все компоненты набора и образцы сывороток доводили до комнатной температуры ($18-25^{\circ}\text{C}$). Затем подготавливали стандартный раствор: концентрация стандарта в исходном растворе составляла 80 нг/мл для P3NP, 5000 пг/мл для MMP-7 и 10 нг/мл для MMP-9. Далее подготавливали пробирки со стандартным растворителем, и производили серию двойных разведений. В результате разведений были получены следующие результаты: Для P3NP 20 нг/мл, 10 нг/мл, 5 нг/мл, 2,5 нг/мл, 1,25 нг/мл, 0,625 нг/мл, 0,312

нг/мл и 0 нг/мл. Для MMP-7 2500 пг/мл, 1250 пг/мл, 625 пг/мл, 312 пг/мл, 156 пг/мл, 78 пг/мл, и 0 пг/мл. Для MMP-9 5 нг/мл, 2,5 нг/мл, 1,25 нг/мл, 0,625 нг/мл, 0,312 нг/мл и 0,156 нг/мл и 0 нг/мл. Сыворотку разводили в 20 раз для определения концентрации РШНР, в 10 и 1000 раз соответственно для определения MMP-7 и 9. Реагенты А и В центрифугировали и разводили до рабочей концентрации в 100 раз растворителем для реагентов А и В соответственно. Исходные 20 мл концентрата промывочного раствора разбавляли 580 мл дистиллированной воды, для приготовления 600 мл промывочного раствора. Определяли лунки для разбавленного стандарта, бланка и разбавленных образцов сыворотки. Добавляли по 50 мкл для РШНР и по 100 мкл для MMP-7 и 9 каждого разведения стандарта, бланк и образцы в соответствующие лунки, накрывали пластину герметиком, инкубировали 1 час при 37°C для РШНР и 2 часа для матриксных металлопротеиназ. Затем удаляли жидкость из каждой лунки, и трижды промывали промывочным раствором для РШНР и воздерживались от промывания при работе с наборами для определения матриксных металлопротеиназ. Добавляли 100 мкл реагента А в каждую лунку, накрывали лунки герметиком для планшетов и инкубировали в течение 30 минут для РШНР и 1 часа при 37°C для MMP-7 и 9. Далее трижды аспирировали раствор и промывали промывочным раствором каждую лунку, используя автоматическую мойку. Полностью удаляли оставшуюся жидкость из всех лунок и промакивали планшет на абсорбирующей бумаге. Затем добавляли 100 мкл реагента В в каждую лунку, накрывали лунки герметиком для планшетов и инкубировали в течение 30 минут для РШНР и 1 часа при 37°C для матриксных металлопротеиназ. После пятикратно повторяли процесс аспирации / промывания. На завершающем этапе анализа добавляли 90 мкл раствора субстрата в каждую лунку. Накрывали новым герметиком для пластин и инкубировали в темноте 10-20 минут при 37°C. Берегли от света. Жидкость становилась синей после добавления раствора субстрата. По завершении инкубации добавляли 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку. При добавлении стоп- раствора жидкость

становилась желтой. Смешивали жидкость, постучав по планшету, после чего запускали считыватель микропланшетов и проводили измерение при 450 нм. Концентрацию пропептида коллагена 3 типа и матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови рассчитывали по соответствующим калибровочным кривым, построенным по стандартным растворам.

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Для оценки параметров легочной функции включенным в исследование пациентам выполнялась форсированная спирометрия и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) методом однократного вдоха с задержкой дыхания с помощью аппарата Master Screen Body /Diffusion (Jaeger, Германия).

Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки на аппарате Somatom Emotion 16 фирмы Siemens (Германия). КТ проводилась в режиме высокого разрешения с использованием стандартного алгоритма. При задержке дыхания от 10 до 30 секунд, при скорости движения стола 5 мм/сек, и коэффициентом смещения (Pitch) 1,5мм, толщина томографического среза составляла 0,6 мм. Анализировалось наличие таких рентгенологических симптомов, как ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазии и наличие субплеврально расположенных многослойных кистозных структур (симптом «сотового легкого»). Для полуколичественной оценки выраженности интерстициальных изменений в легких использовался метод, предложенный J.H.Warrick et al., 1991 [115]. Согласно данной методике, каждой из пяти характеристик (симптом повышенной плотности легочной ткани по типу «матового стекла», субплевральное расположение изменений, утолщение и деформация внутридольковых и междольковых перегородок, единичные субплеврально расположенные тонкостенные воздухосодержащие структуры и наличие симптома «сотовое легкое») присваивалось от 1 до 3 баллов в соответствии с

распространенностью изменений (количество сегментов с «измененной» легочной тканью). Присваивался 1 балл, когда изменения выявлялись в 1–3 сегментах; 2 – в 4–9 сегментах; 3 – в > 9 сегментах. Все баллы, полученные для каждой характеристики, суммировались. Путем суммирования полученных баллов максимальная оценка могла составить 30 баллов (Таблица 1). При анализе компьютерных томограмм органов грудной клетки анализировались также диаметр легочного ствола (ЛС) и восходящей аорты (АО) на уровне бифуркации трахеи. Все измерения производились в аксиальной проекции.

Таблица 1.- Полуколичественная оценка ВРКТ ОГК по методу Warrick et al

Характеристика	Балл	Количество вовлеченных сегментов		
		1-3	4-9	более 9
Симптом «Матового стекла»	1	2	3	4
Неровность и утолщение плевральных листков	2	3	4	5
Ретикулярные изменения	3	4	5	6
Единичные субплевральные воздухосодержащие структуры	4	5	6	7
«Сотовое легкое»	5	6	7	8

Также для выявления выраженности интерстициальных изменений в легких выполнялось УЗИ легких с использованием портативного конвексного датчика AFKMED UB-06 (Китай) с высокоразрешающей способностью и частотой ультразвука 3,5-5 МГц. Анализировались следующие ультразвуковые артефакты – утолщение, неровность и прерывистость плевральной линии; наличие и выраженность гиперэхогенных вертикальных артефактов, отходящих от плевральной линии (В-линии); наличие

кортикальных консолидаций. Для полуколичественной оценки выраженности УЗ-изменений использовался модифицированный метод предложенный Buda et al, (2015) [23] (Таблица 2) .

Таблица 2.- Полуколичественная оценка УЗ-изменений в легких по методу (с мод.) Buda et al.

Характеристика	Балл	Количество вовлеченных легочных зон (верхние, средние, нижние)		
		1	2	3
«Белое легкое»	1	2	3	4
Неровность и утолщение плевральной линии	2	3	4	5
Менее 3 В-линий	3	4	5	6
4 и более В-линии	4	5	6	7
Прерывистая и нечеткая плевральная линия	5	6	7	8

Для оценки внутрисердечной гемодинамики выполнялась трансторакальная эхокардиография с помощью аппарата Vivid 7 Expert (General Electric Co. Medical Systems, США) в М- и В-режимах с использованием импульсно-волновой, постоянно- волновой доплерографии. Особое внимание уделялось определению расчетного систолического давления в легочной артерии стандартным методом по максимальному градиенту потока струи трикуспидальной регургитации.

С целью неинвазивной оценки микроциркуляторного русла пациентам выполнялась видеокапилляроскопия ногтевого ложа с помощью капилляроскопа Dino-Lite CapillaryScope 500 Pro (Нидерланды) с увеличением в 200-500 раз. Оценивались как количественные, так и качественные характеристики капилляроскопических изменений на 2-4 пальцах обеих кистей. Для выполнения капилляроскопии требовалось соблюдение

нижеследующих условий: в течение последнего месяца должны быть исключены косметические процедуры, подразумевающие травму кутикулы, а также за 4-6 часов до проведения исследования пациентам необходимо было воздержаться от употребления кофеин-содержащих продуктов и напитков, и курения. Непосредственно перед процедурой пациенты мыли руки тёплой водой и антибактериальным мылом и в течение 15 минут ожидали исследования сидя с расположением рук на уровне сердца при комнатной температуре 20-25°C. Для улучшения качества изображения на эпонихий исследуемых пальцев (II-IV палец обеих рук) наносилось по 1 капле нейтрального растительного масла. При помощи капилляроскопа с увеличением в 200-500 раз оценивались следующие параметры: плотность капилляров дистального ряда (среднее число капиллярных петель на 1 мм), доля капилляров спиралевидной морфологии, среднее количество увеличенных и гигантских капилляров на 1 мм (с диаметром петель более 20 и 50 мкм соответственно), наличие аваскулярных зон (участки с 2 и более отсутствующими капиллярами, и при расстоянии между соседними капиллярами более 300 мкм), микрогеморрагий в перикапиллярном пространстве, анализировалась средняя ширина перикапиллярной зоны и наличие/отсутствие эритроцитарных стазов в просвете капилляров. Для интегральной оценки изменений в дистальном ряду капилляров ногтевого ложа использовалась шкала капилляроскопических изменений (ШКИ), разработанная в ФГБНУ «ЦНИИТ» [RU 2790513 C1, A61B 5/00 05.03.2022] (Таблица 3).

Таблица 3.- Шкала капилляроскопических изменений

Параметр	Результат	Баллы
Плотность капилляров в дистальном ряду	Более 7 капиллярных петель на 1 мм	0
	7-5 капилляров на 1 мм	1
	Менее 5 капилляров на 1 мм	2

Продолжение Таблицы 3.

Параметр	Результат	Баллы
Форма капиллярной петли	U-образные или форма шпильки, не более 25% капилляров аномальной формы (в т.ч. спиралевидных)	0
	25-50% капилляров имеют аномальную форму	1
	Более 50% аномальных капилляров и/или наличие кустовидных капилляров	2
Микрогеморрагии и в перикапиллярном пространстве	Отсутствуют	0
	Единичные	1
	Множественные	2
Увеличенные капилляры (диаметр петли более 20 мкм)	Отсутствуют	0
	Единичные	1
	Множественные и/или гигантские (диаметр петли более 50 мкм)	2
Стазы	Нет	0
	Единичные	1
	Крупные, множественные	2
Ширина перикапиллярной зоны	До 100 мкм	0
	Более 100 мкм	1
	Выраженный перикапиллярный отек, затрудняющий визуализацию	2
Общая сумма баллов =		

2.3. Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических инструментов MS Excel 2016 и программы StatTech v. 3.1.3

(разработчик - ООО "Статтех", Россия). Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Имеющие нормальное распределение количественные показатели, описывались с помощью средних арифметических (M) и стандартных отклонений (SD), а также границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, распределенному нормально, при соблюдении условия равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, не соответствующему критериям нормального распределения, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при

распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Сравнительные клинико-функциональные и лабораторные характеристики пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

В исследование было включено 77 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), 46 женщин и 31 мужчина – 59,7 % и 40,3% соответственно, в возрасте от 26 до 84 лет. В возрастной структуре пациентов, согласно категориям ВОЗ [20], преобладали пожилые пациенты- 35 (45%) и пациенты среднего возраста - 24 (31%). Доля молодых пациентов и пациентов старческого возраста составила 21% и 3%, соответственно (рисунок 2). У всех пациентов диагноз ИЗЛ был установлен на основании анамнестических, клинико-лабораторных, функциональных и компьютерно-томографических данных путем мультидисциплинарного обсуждения. На момент включения в исследование, медиана длительности заболевания составила 96 недель.

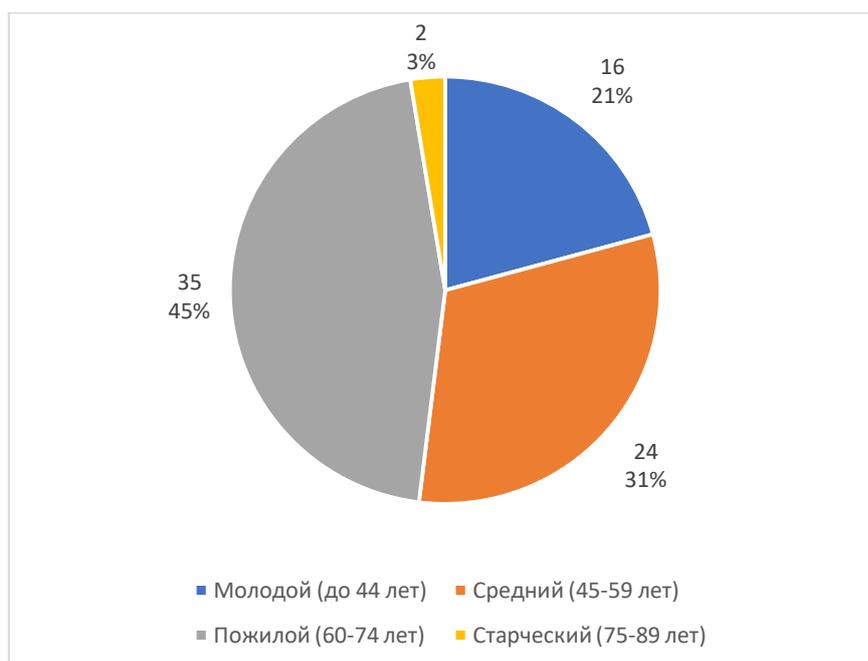


Рисунок 2. - Возрастная структура по ВОЗ

Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы в соответствии с наличием или отсутствием признаков прогрессирования легочного фиброза за период, предшествующий включению в исследование. В качестве критериев прогрессирования легочного фиброза оценивалось: 1) нарастание респираторных симптомов; 2) функциональные критерии

прогрессирования (абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и/или абсолютное снижение $DI_{Co} \geq 10\%$ от исходного); 3) нарастание признаков фиброза на ВРКТ ОГК. При наличии двух критериев ПФ пациенты были распределены в группу ПФ-ИЗЛ, при отсутствии критериев ПФ (или наличии только одного критерия) – в группу непрогрессирующих ИЗЛ. Таким образом в группу ПФ-ИЗЛ было отнесено 28 пациентов, в группу непрогрессирующих ИЗЛ- 49. Основные характеристики пациентов обеих исследуемых групп представлены в таблице 4.

Таблица 4. - Характеристика пациентов обеих групп

	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
Возраст (годы), Me [Q1-Q3]	59 [48-64]	62 [48-68]	0,280
Длительность заболевания (недели), Me [Q1-Q3]	80 [32-176]	138 [54-396]	0,098
Пол (мужской), n (%)	19 (38,8)	12 (42,9)	0,725
Пол (женский), n (%)	30 (61,2)	16 (57,1)	

По гендерным и возрастным характеристикам пациенты обеих групп были сопоставимы. Отмечалась тенденция к большей длительности заболевания в группе ПФ-ИЗЛ, однако различия не достигли статистической значимости (рисунок 3).

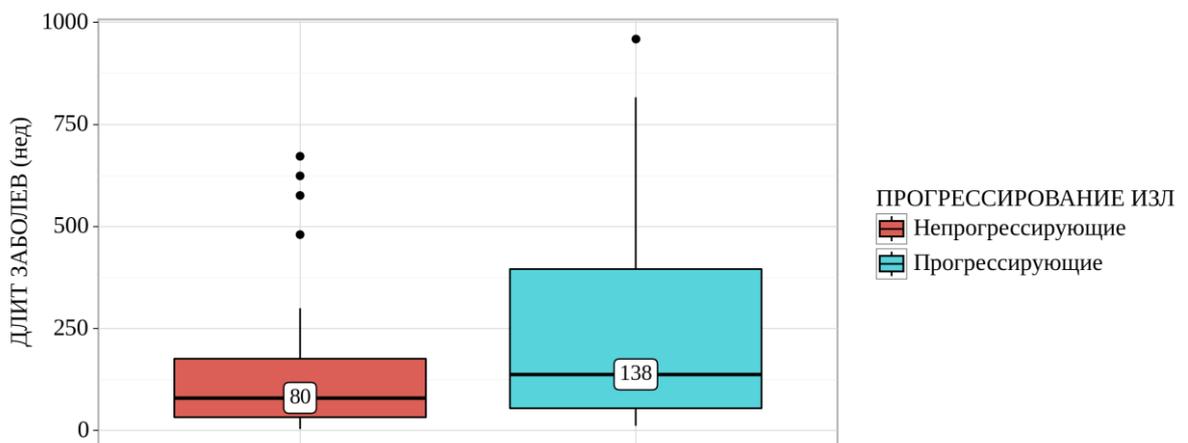


Рисунок 3. - Длительность заболевания у пациентов обеих групп

Нозологическая структура обеих групп различалась. В группе непрогрессирующих ИЗЛ в нозологической структуре преобладали пациенты с саркоидозом – 22 (44,9%), а в группе ПФ-ИЗЛ - пациенты с хроническим гиперчувствительным пневмонитом – 15 (53,6%). Подробная характеристика нозологической структуры представлена в таблице 5.

Таблица 5. - Структура нозологий

Диагноз	ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЗЛ		p
	Непрогрессирующие	Прогрессирующие	
ИЛФ	0 (0,0)	4 (14,3)	< 0,001
хр.ГП	4 (8,2)	15 (53,6)	
Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП)	5 (10,2)	3 (10,7)	
Саркоидоз	22 (44,9)	6 (21,4)	
Постковид ИЗЛ	15 (30,6)	0 (0,0)	
КОП	1 (2,0)	0 (0,0)	
РБ-ИЗЛ	1 (2,0)	0 (0,0)	
ХЭП	1 (2,0)	0 (0,0)	

Учитывая факт проведения исследования в период пандемии новой коронавирусной инфекции, проанализирована заболеваемость COVID-19 среди пациентов обеих исследуемых групп, а также оценено влияние перенесенной COVID-19 на прогрессирование ИЗЛ. В нашем исследовании у 34 (69,4%) пациентов в группе непрогрессирующих ИЗЛ и у 10 (38,5%) в группе ПФ-ИЗЛ имелись анамнестические указания на перенесенную COVID-19 (рисунок 4). Различия достигли статистической значимости ($p=0,01$), причем шансы заболеть COVID-19 в группе ПФ-ИЗЛ были ниже в 3,627 раза, по сравнению с группой непрогрессирующих ИЗЛ, и данные различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,276; 95% ДИ: 0,102 – 0,747). Меньшая заболеваемость COVID-19 в группе пациентов с ПФ-ИЗЛ вероятно обусловлена вынуждено меньшей социальной активностью пациентов данной

группы в связи с ограничениями вызванными респираторными симптомами, а также большей приверженностью к соблюдению самоизоляции.

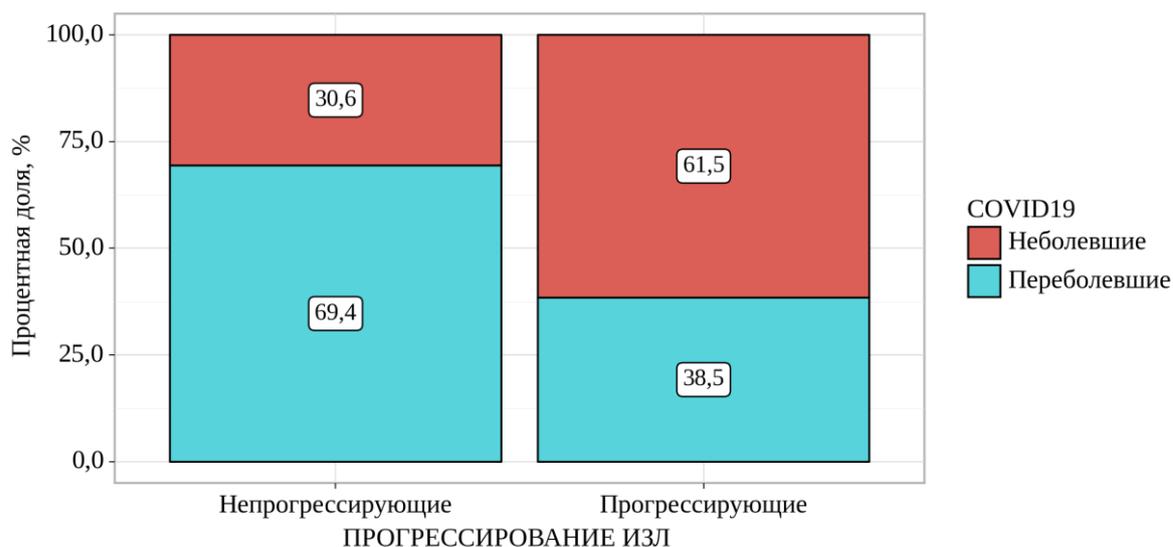


Рисунок 4. - Частота перенесенной НКИ в обеих группах

Для клинической характеристики пациентов последовательно оценивались выраженность одышки по шкале mMRC, наличие кашля и признаков синдрома Рейно, при физическом обследовании особое внимание уделялось наличию аускультативного феномена крепитации. В группе прогрессирующего фиброза легких выраженность одышки, оцененной по шкале mMRC, была наибольшей – медиана баллов Me [Q1-Q3] в группе ПФ-ИЗЛ составила 3 [2-3], против 2 [1-2] в группе непрогрессирующих ИЗЛ (рисунок 5). Различия были статистически значимыми ($p=0,01$).

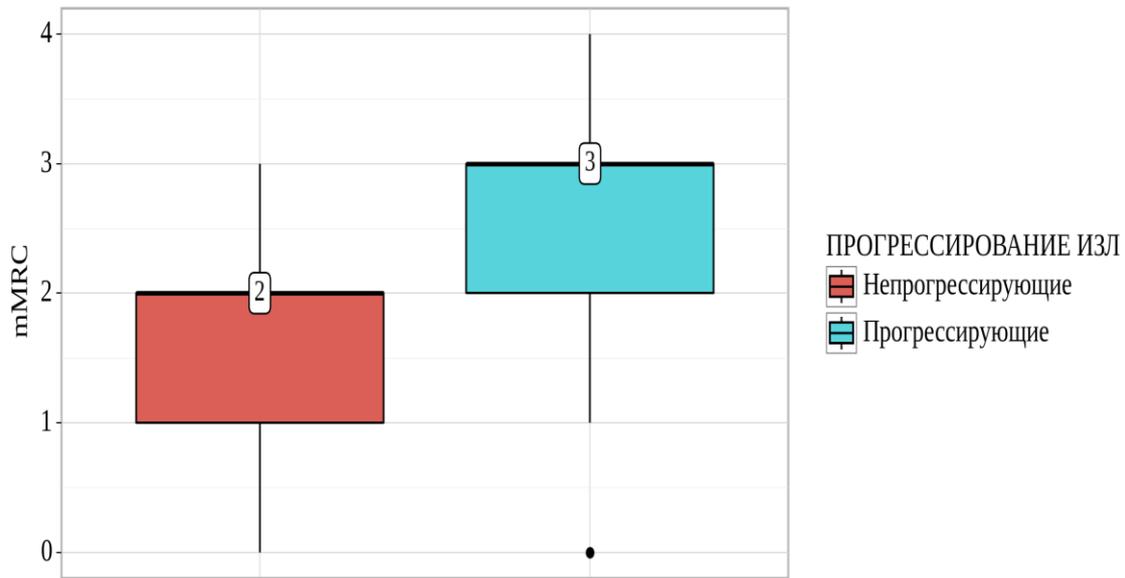


Рисунок 5. - Сравнение выраженности одышки по шкале mMRC (в баллах)

У подавляющего большинства пациентов в обеих группах на момент включения в исследования имелись жалобы на кашель: у 40 (81,6%) в группе непрогрессирующих ИЗЛ и у 25 (89,3%) в группе ПФ-ИЗЛ. Статистически значимые межгрупповые различия в частоте встречаемости жалоб на кашель отсутствовали ($p=0,519$). Также не было установлено статистически значимых различий между группами по встречаемости синдрома Рейно: у 1 (2%) и 2 (7,1%) в группе непрогрессирующих и в группе ПФ-ИЗЛ, соответственно ($p=0,55$). Причем в двух случаях из трех признаки синдрома Рейно были отмечены у пациентов с ИПАП, и в одном случае – при ИЛФ.

В нашем исследовании при аускультации конечно-инспираторная крепитация выслушивалась у 40 (51,9%) пациентов. Причем в группе ПФ-ИЗЛ крепитация выслушивалась чаще, чем у пациентов в группе непрогрессирующих ИЗЛ- у 19 (67,9%) против 21 (42,9%) соответственно (рисунок 6). Данные различия были статистически значимыми ($p=0,035$). Таким образом, шансы выслушивания крепитации в группе прогрессирующих ИЗЛ были выше в 2,815 раза, по сравнению с группой непрогрессирующих ИЗЛ, а различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,063 – 7,457)

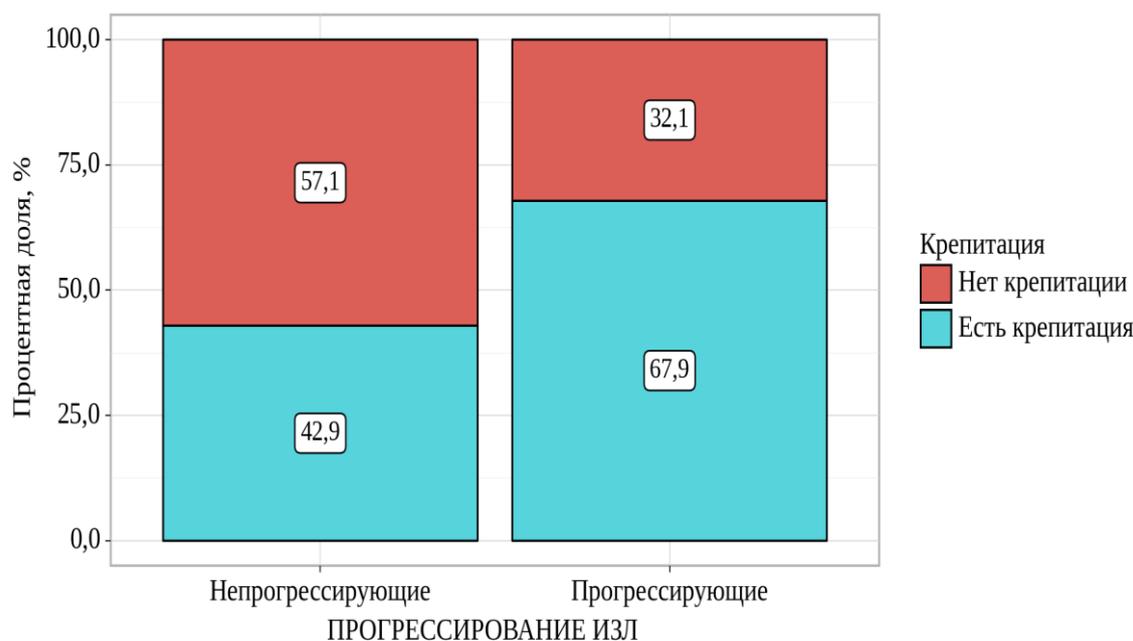


Рисунок 6. - Сравнение доли аускультативного феномена "мягкая крепитация" в обеих группах

При оценке показателя клинического анализа крови особое внимание уделялось уровню лимфоцитов, моноцитов и соотношению моноцитов и лимфоцитов, так как в различных исследованиях с разной степенью убедительности была показана роль именно этих показателей в качестве диагностических и прогностических биомаркеров прогрессирующего фиброза легких [85;86](таблица 6).

Таблица 6. - Сравнение показателей клинического анализа крови

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
Лимфоциты (%), M ± SD (95%ДИ)	28 ± 8(25-30)	26 ± 7(23-30)	0,588
Моноциты (%), M ± SD (95%ДИ)	9 ± 3(8-9)	8 ± 2(7-9)	0,395
ЛИМФ/МО, Me [Q1-Q3]	3 [2-5]	4 [3-4]	0,485

Согласно полученным данным, нам не удалось выявить существенных межгрупповых различий в анализируемых показателях клинического анализа крови, ($p > 0,05$).

При исследовании параметров легочной функции нами установлено, что у пациентов с ПФ-ИЗЛ, в сравнении с группой пациентов без прогрессирования фиброза, выявлено достоверно меньшее значение показателей $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и диффузионной способности легких ($DLco$), $p < 0,001$ (таблица 7). Статистически значимых межгрупповых различий в значении показателя соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (индекс Генслера) выявлено не было. Снижение $ОФВ_1$ в группе пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом было пропорционально снижению ФЖЕЛ, о чем свидетельствовало нахождение значения индекса Генслера в пределах колебаний референсных значений.

Таблица 7.- Параметры легочной функции у пациентов с ИЗЛ

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
$ОФВ_1$ (л), Ме [Q1-Q3]	2,4 [2-2,9]	1,6[1,3-2,3]	<0,001
$ОФВ_1$ (%), М ± SD (95%ДИ)	91 ± 20 (85-97)	66 ± 22 (57-75)	<0,001
ФЖЕЛ(л), Ме [Q1-Q3]	3 [2,4-3,9]	2,3 [1,8-2,8]	<0,001
ФЖЕЛ(%), М ± SD (95%ДИ)	94 ± 24 (87-101)	71 ± 16 (64-78)	<0,001
Индекс Генслера(%), Ме [Q1-Q3]	80 [75-85]	81 [72-87]	0,934
$DLco$ (%), Ме [Q1-Q3]	60 (43-74)	28 [23-38]	<0,001

При оценке интерстициальных изменений в легких по данным КТ ОГК анализировалась частота встречаемости следующих рентгенологических симптомов у пациентов каждой из исследуемых групп: ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазий и наличие субплеврально расположенных многослойных кистозных структур (симптом «сотого легкого»). При анализе межгрупповых различий нами установлено, что среди пациентов с ПФ-ИЗЛ на КТ ОГК значимо чаще визуализируются тракционные бронхоэктазии и симптом «сотого легкого», $p < 0,001$. В нашем исследовании

ретикулярные изменения были выявлены у большинства обследованных пациентов: у 91,8% против 100% в группе непрогрессирующих ИЗЛ и ПФ-ИЗЛ соответственно, статистически значимо встречаемость данного рентгенологического симптома не различалась (таблица 8).

Таблица 8. - Распространенность фиброзных изменений на КТ ОГК

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
Ретикулярные изменения, n пациентов (%)	45 (91,8%)	28 (100%)	0,29
Тракционные бронхоэктазии, n пациентов (%)	16 (32,6%)	25 (89%)	<0,001
«Сотовое легкое», n пациентов (%)	6 (12,2%)	15 (55,5%)	<0,001

Для объективизации характеристики выраженности интерстициальных изменений в легких на КТ ОГК использовался метод полуколичественной оценки компьютерно-томографических изменений по методу J.H.Warrick et al., 1991[115]. Согласно данному методу, каждой из пяти характеристик (симптом повышенной плотности легочной ткани по типу «матового стекла», субплевральное расположение изменений, утолщение и деформация внутридольковых и междольковых перегородок, единичные субплеврально расположенные тонкостенные полости, «сотовое» легкое) присваивалось от 1 до 3 баллов в соответствии с распространенностью изменений (количество сегментов с «измененной» легочной тканью). Путем суммирования полученных баллов анализировался общий счёт, максимально возможная оценка – 30 баллов. В нашем исследовании, в группе непрогрессирующих ИЗЛ средняя балльная оценка по шкале Warrick составила 12 ± 3 (95%ДИ=11 - 13), а в группе прогрессирующего легочного фиброза- 16 ± 5 (95%ДИ=14-19), (рисунок 7).

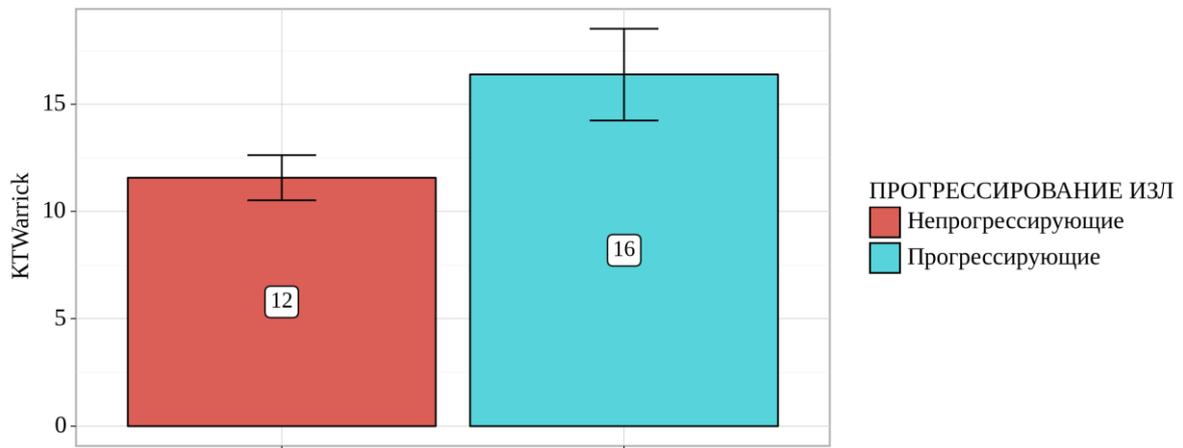


Рисунок 7. - Средний балл выраженности интерстициальных изменений на КТ ОГК по шкале Warrick

Согласно полученным данным, пациенты с ПФ-ИЗЛ имели большую выраженность интерстициальных изменений в легких на КТ ОГК, а межгрупповые различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Среди методов имидж-диагностики и оценки интерстициальных изменений в легких всем пациентам выполнялось УЗИ легких с балльной оценкой выявленных изменений по методу, предложенному Buda et al, (2015) [23]. В результате проведенного анализа выявлено, что у пациентов с ПФ-ИЗЛ средний суммарный балл ультразвуковых изменений составил 18 ± 5 (95%ДИ=16-21), что статистически значимо больше суммарного балла УЗИ-изменений, определенного в группе с непрогрессирующими ИЗЛ- 12 ± 5 (95%ДИ=10-14), $p < 0,001$ (рисунок 8).

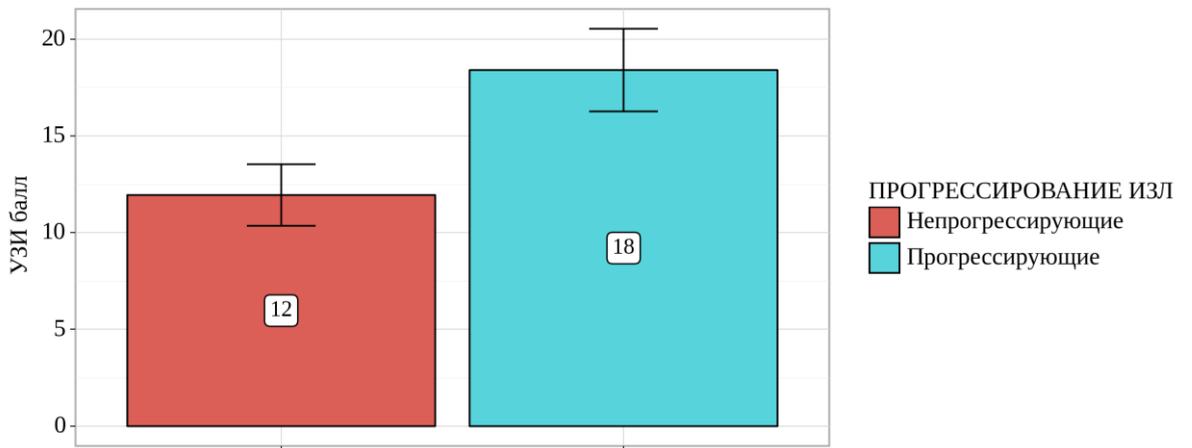


Рисунок 8. - Средний балл УЗИ-изменений по шкале Budda, et al (2015)

При анализе КТ ОГК анализировались также диаметр легочного ствола (ЛС) и восходящей аорты (АО) на уровне бифуркации трахеи. Все измерения производились в аксиальной проекции. В нашем исследовании, в группе ПФ-ИЗЛ средний диаметр ЛС составил 33 ± 5 (95%ДИ=31-35), что статистически значимо больше подобного показателя в группе непрогрессирующих ИЗЛ: 29 ± 4 (95%ДИ=29-30), ($p=0,004$). При сравнении показателя диаметр АО на уровне бифуркации трахеи не было выявлено статистически значимых различий: 33 ± 5 (95%ДИ=31-35) в группе ПФ-ИЗЛ и 33 ± 5 (95%ДИ=31-34) в группе нПФ-ИЗЛ соответственно, ($p=0,43$).

Для оценки внутрисердечной гемодинамики также выполнялась трансторакальная эхокардиография с определением расчетного систолического давления в легочной артерии стандартным методом по максимальному градиенту потока струи трикуспидальной регургитации. Была отмечена тенденция к ббольшему значению медианы и межквартильного интервала показателя СДЛА в группе ПФ-ИЗЛ 35[25-45], против 28 [26-35] в группе непрогрессирующих ИЗЛ, однако данные различия не были статистически значимыми, ($p=0,33$).

3.2. Капилляроскопическая картина у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Настоящее исследование включало изучение количественных и качественных характеристик морфофункциональных особенностей капилляров ногтевого ложа по данным капилляроскопии. К изучаемым характеристикам относились форма капиллярных петель (доля спиралевидных капилляров), плотность капилляров (количество капилляров на 1 мм), количество увеличенных (с диаметром петель более 20 мкм), гигантских (с диаметром петель более 50 мкм), кустовидных капилляров и аваскулярных зон на 1 мм, а также наличие или отсутствие микрогеморрагий в перикапиллярном пространстве и эритроцитарных стазов в просвете капилляров.

В нашем исследовании группы значимо не различались по процентной доле капилляров спиралевидной морфологии, ($p=0,75$) (рисунок 9).

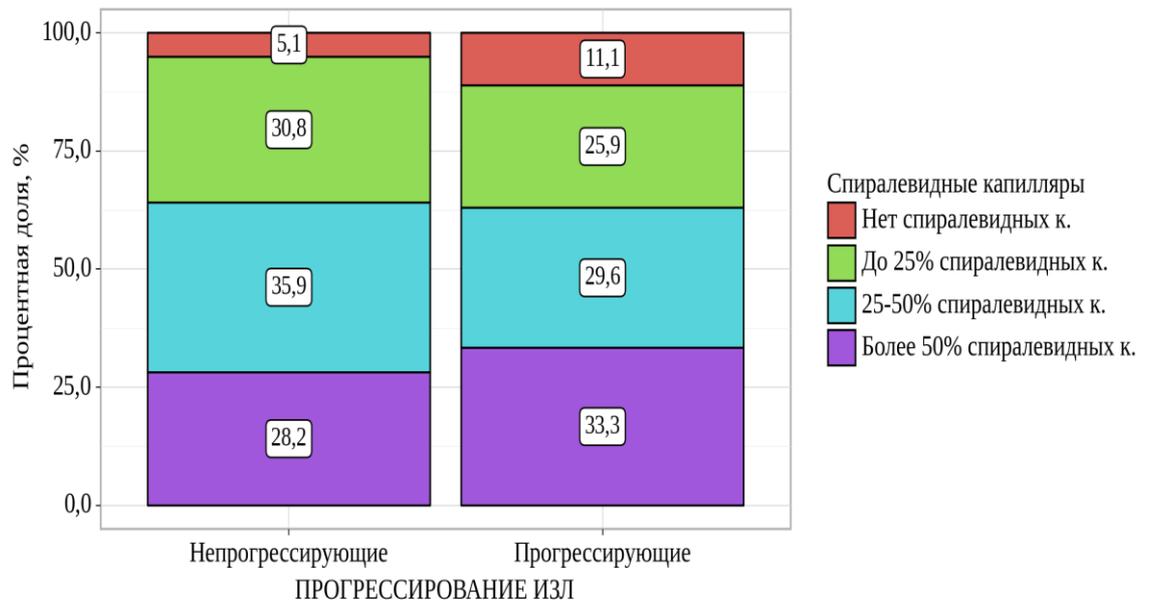


Рисунок 9.- Доля капилляров спиралевидной морфологии

По данным капилляроскопии отмечалась тенденция к меньшей средней плотности капилляров ногтевого валика в группе ПФ-ИЗЛ, по сравнению с группой непрогрессирующих ИЗЛ: 7 ± 1 (95%ДИ=7-7) против 8 ± 1 (95%ДИ=7-8), однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости,

($p=0,051$). В группе ИЗЛ с прогрессирующим фиброзом также отмечено статистически значимое увеличение количества аваскулярных зон/мм и доли пациентов с эритроцитарными стазами в просвете капилляров, в сравнении с непрогрессирующими ИЗЛ (таблица 9). Существенных различий в показателях количества увеличенных капилляров, длины перикапиллярной зоны и доли пациентов с микрогеморрагиями, между исследуемыми группами выявлено не было, ($p>0,05$). Наличие гигантских капилляров по данным капилляроскопии было отмечено только у двух пациентов, по одному в каждой группе. В обоих случаях, у пациентов с СЗСТ-ИЗЛ.

Таблица 9.- Сравнение морфофункциональных изменений по данным капилляроскопии ногтевого валика

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
Аваскулярные зоны (п/мм), Me [Q1-Q3]	0,16[0-0,3]	0,3[0,15-0,43]	0,026
Увеличенные капилляры (п/мм), Me (Q1-Q3)	0,3[0-0,9]	0,4[0,2-0,86]	0,418
Кустовидные капилляры (п/мм), Me (Q1-Q3)	0,57[0,3-0,8]	0,8[0,53-1,35]	0,033
Длина перикапиллярной зоны (мкм), Me (Q1-Q3)	100[90-106]	99[82-109]	0,888
Микрогеморрагии, n пациентов (%)	10(20,4%)	6(21,4%)	1
Эритроцитарные стазы, n пациентов (%)	33(67,3)	25(89,2)	0,045

Для интегральной оценки капилляроскопической картины использовалась шкала капилляроскопических изменений (ШКИ), разработанная нами [Патент RU 2790513 С1, А61В 5/00 05.03.2022]. В результате исследования установлено, что медиана и межквартильный

интервал суммарного балла по ШКИ в группе ПФ-ИЗЛ составил 5 [4-6], что статистически значимо превышает подобный показатель в группе непрогрессирующих ИЗЛ: 4 [3-5], ($p < 0,001$). Сравнение межгрупповых различий по показателю балла по ШКИ представлено на рисунке 10.

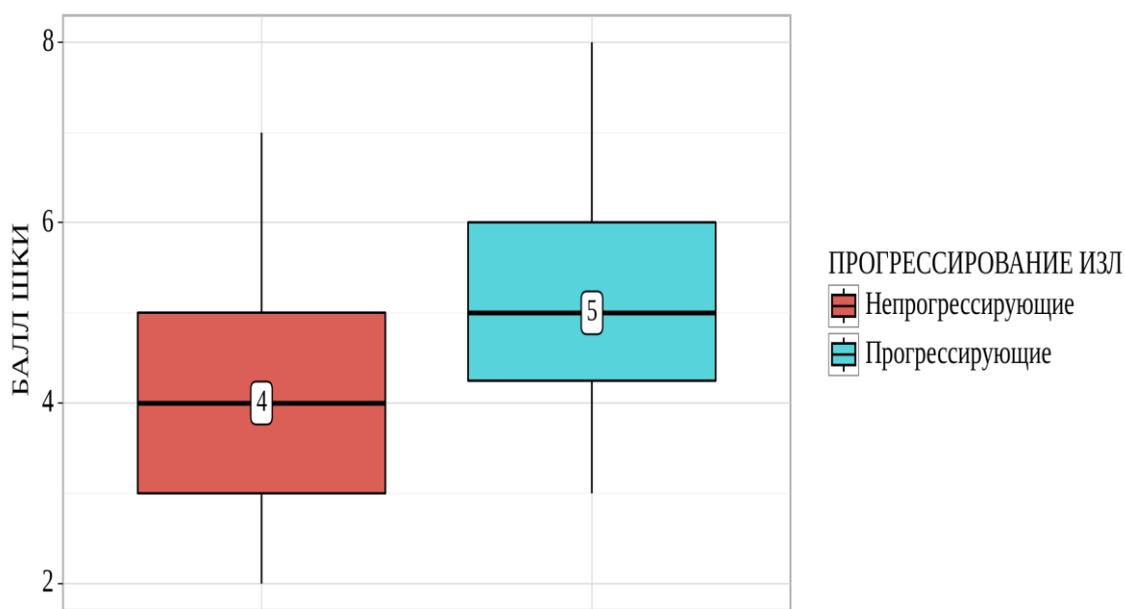


Рисунок 10. - Суммарный балл по шкале капилляроскопических изменений

Для оценки взаимосвязи показателя суммарного балла по ШКИ нами был проведен корреляционный анализ. Анализировались направление, теснота и статистическая значимость связи показателя суммарного балла по ШКИ с параметрами легочной функции (ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, DL_{CO}), выраженностью интерстициальных изменений в легких на КТ ОГК по шкале Warrick, суммарным баллом УЗ-признаков интерстициальных изменений в легких по шкале Budda и систолическим давлением в легочной артерии. Результаты корреляционного анализа представлены в Таблице 10.

Таблица 10. - Характеристики корреляционных связей показателя ШКИ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
$ОФВ_1(л)$	-0,241	Слабая	0,061
$ОФВ_1(\% \text{ от должн})$	-0,313	Умеренная	0,013*

Продолжение Таблицы 10.

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ФЖЕЛ (л)	-0,249	Слабая	0,053
ФЖЕЛ (% от должн)	-0,276	Слабая	0,030*
DLco (% от должн)	-0,342	Умеренная	0,007*
Балл по шкале J.H. Warrick et al., (1991)	0,578	Заметная	< 0,001*
Балл по шкале Buda et al., (2015)	0,469	Умеренная	< 0,001*
СДЛА (мм рт.ст)	0,288	Слабая	0,067

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлена статистически значимая слабая обратная корреляционная взаимосвязь показателя суммарного балла капилляроскопических изменений по ШКИ и показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁ (% от должн), а также значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты с показателем DLco(% от должн). В результате анализа также установлена статистически значимая прямая корреляционная связь заметной тесноты с показателем суммарной оценки интерстициальных изменений в легких на КТ ОГК по шкале J.H. Warrick et al., (1991) и прямая корреляционная связь умеренной тесноты с показателем суммарной оценкой УЗ-признаков интерстициальных изменений по шкале Buda et al, (2015).

Для оценки диагностической значимости, т.е. зависимости вероятности прогрессирования легочного фиброза при интерстициальных заболеваниях легких от интегрального показателя выраженности изменений капилляров ногтевого ложа по ШКИ проведен ROC-анализ и получена следующая кривая (рисунок 11).

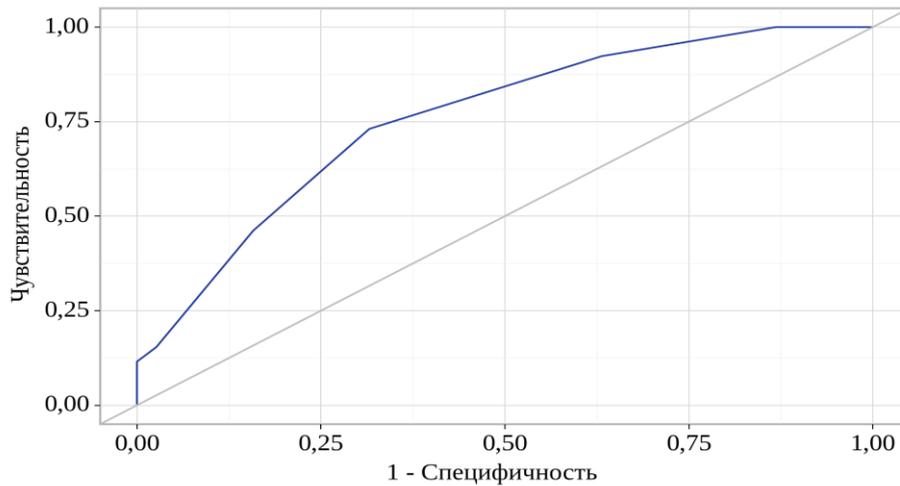


Рисунок 11.-ROC-кривая зависимости вероятности ПФ-ИЗЛ от показателя балла по ШКИ

Площадь под ROC-кривой составила $0,759 \pm 0,064$ с 95% ДИ: 0,634 – 0,883. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение интегрального показателя ШКИ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5 баллов. Прогрессирование легочного фиброза прогнозировалось при значении показателя выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 73,1% и 68,4%, соответственно (рисунок 12).

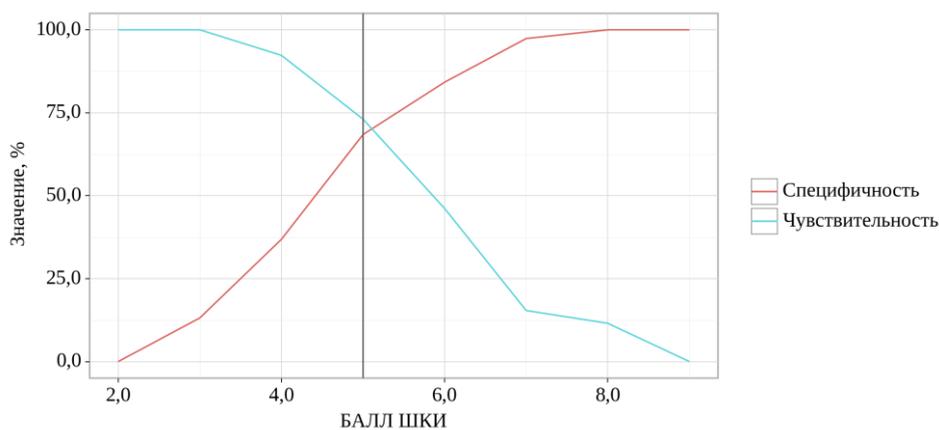


Рисунок 12. - Анализ чувствительности и специфичности полученной модели в зависимости от значения интегрального показателя ШКИ

3.3. Исследование сывороточных концентраций СА 19-9 и СА 125, как потенциальных биомаркеров прогрессирующего фиброза легких при ИЗЛ

Настоящее исследование включало в себя выполнение иммунохемилюминесцентного анализа для оценки роли высокомолекулярных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125, в качестве биомаркера прогрессирующего фиброза при ИЗЛ. В результате исследования нами установлено, что в группе пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдалась значимо бóльшая сывороточная концентрация СА 19-9 и СА 125, в сравнении с пациентами группы непрогрессирующих ИЗЛ, причем межгрупповые различия были статистически значимыми, $p < 0,001$ (таблица 11).

Таблица 11. - Сравнение сывороточных концентраций СА 19-9 и СА 125

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	P
СА 19-9 (Ед/мл), Ме [Q1-Q3]	4[2-13]	17[8-78]	< 0,001
СА 125 (Ед/мл), Ме [Q1-Q3]	17[12-24]	53[38-86]	< 0,001

Для оценки взаимосвязей СА 19-9 и СА 125 нами был проведен корреляционный анализ. Анализировались направление, теснота и статистическая значимость связи сывороточных концентраций каждого из анализируемых высокомолекулярных гликопротеинов с параметрами легочной функции (ФЖЕЛ, ОФВ₁, DLco), выраженностью интерстициальных изменений в легких на КТ ОГК по шкале Warrick, суммарным баллом УЗ-признаков интерстициальных изменений в легких по шкале Budda и систолическим давлением в легочной артерии. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 12 и 13.

Таблица 12. - Характеристика корреляционных связей показателя СА 19-9

Показатель	Характеристика корреляционной связи СА 19.9		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ОФВ ₁ (л)	-0,226	Слабая	0,085
ОФВ ₁ (% от должн)	-0,147	Слабая	0,266
ФЖЕЛ (л)	-0,248	Слабая	0,058
ФЖЕЛ (% от должн)	-0,134	Слабая	0,312
DLco (% от должн)	-0,309	Умеренная	0,016*
Балл по шкале J.H.Warrick et al., (1991)	0,374	Умеренная	0,004*
Балл по шкале Buda et al., (2015)	0,228	Слабая	0,082
СДЛА (мм.рт.ст)	0,032	Нет связи	0,844

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, нами была установлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты показателя СА 19-9 с показателем DLco (% от должн), а также прямая связь с показателем суммарной оценки интерстициальных изменений в легких на КТ ОГК по шкале J.H.Warrick et al., (1991).

Аналогичным образом был выполнен корреляционный анализ с показателем СА 125.

Таблица 13.- Характеристика корреляционных связей показателя СА 125

Показатель	Характеристика корреляционной связи СА 125		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ОФВ ₁ (л)	-0,379	Умеренная	0,003*
ОФВ ₁ (% от должн)	-0,284	Слабая	0,031*
ФЖЕЛ (л)	-0,335	Умеренная	0,01*

Продолжение Таблицы 13.

Показатель	Характеристика корреляционной связи СА 125		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ФЖЕЛ (% от должн)	-0,247	Слабая	0,062
DLco (% от должн)	-0,233	Слабая	0,076
Балл по шкале J.H. Warrick et al., (1991)	0,063	Нет связи	0,646
Балл по шкале Buda et al., (2015)	0,054	Нет связи	0,685
СДЛА (мм.рт.ст)	0,068	Нет связи	0,674

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате проведенного анализа была выявлена значимая слабая обратная корреляционная взаимосвязь показателя СА 125 и показателя односекундного объема форсированного выдоха. Также установлена значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты с показателем ФЖЕЛ (л).

Для оценки диагностической значимости СА 19-9 в качестве биомаркера прогрессирующего фиброза легких, т.е. зависимости вероятности прогрессирования легочного фиброза при ИЗЛ от сывороточной концентрации данного высокомолекулярного гликопротеина проведен ROC-анализ и получена следующая кривая (рисунок 13).

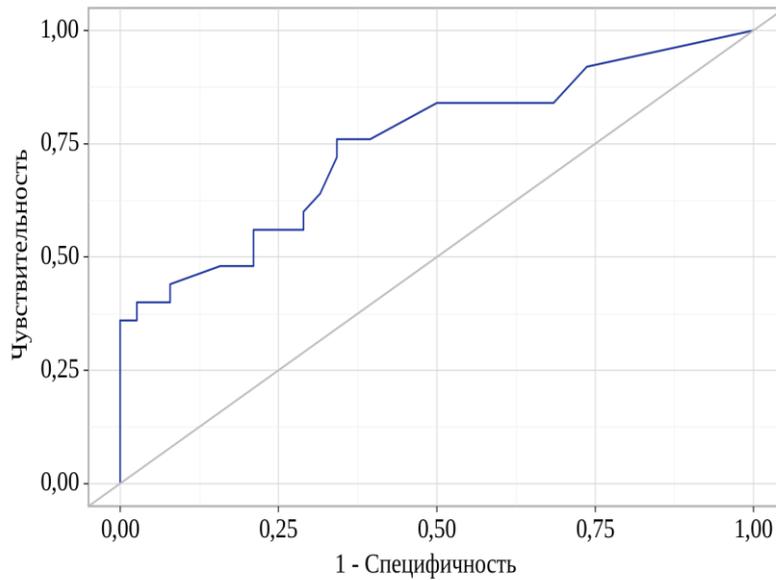


Рисунок 13. - ROC-кривая зависимости вероятности ПФ-ИЗЛ от показателя СА 19-9

Площадь под ROC-кривой составила $0,748 \pm 0,066$ с 95% ДИ: 0,620 – 0,877. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение показателя "СА19.9" в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 8 Ед/мл. Прогрессирование легочного фиброза прогнозировалось при значении показателя "СА19.9" выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 76,0% и 65,8%, соответственно (рисунок 14).

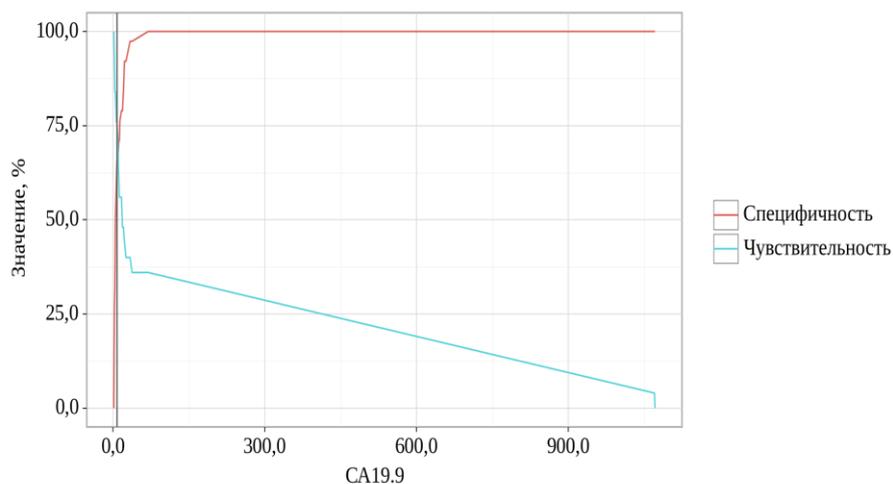


Рисунок 14.- Анализ чувствительности и специфичности полученной модели в зависимости от значения СА 19-9

С целью установить возможность использования СА 125 в качестве биомаркера прогрессии легочного фиброза при ИЗЛ был также проведен ROC-анализ и получена следующая кривая (рисунок 15).

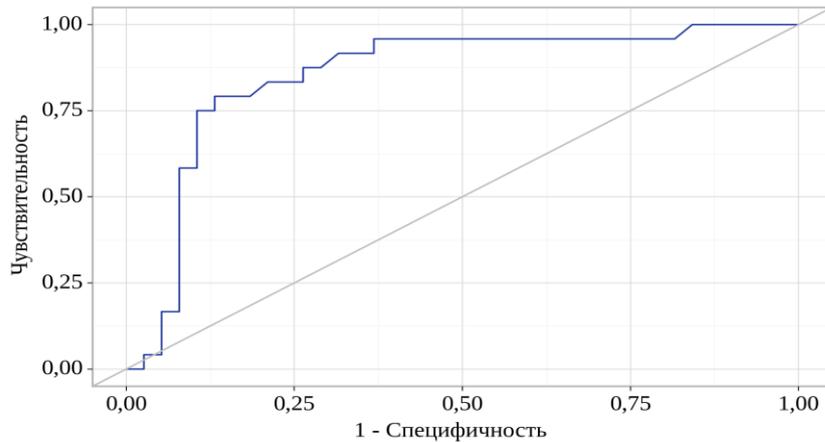


Рисунок 15.- ROC-кривая зависимости вероятности ПФ-ИЗЛ от показателя СА 125

Площадь под ROC-кривой составила $0,855 \pm 0,053$ с 95% ДИ: 0,750 – 0,959. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение показателя "СА 125" в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 33 Ед/мл. Прогрессирование фиброза легких при ИЗЛ прогнозировалось при значении показателя "СА 125" выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 79,2% и 86,8%, соответственно (рисунок 16).

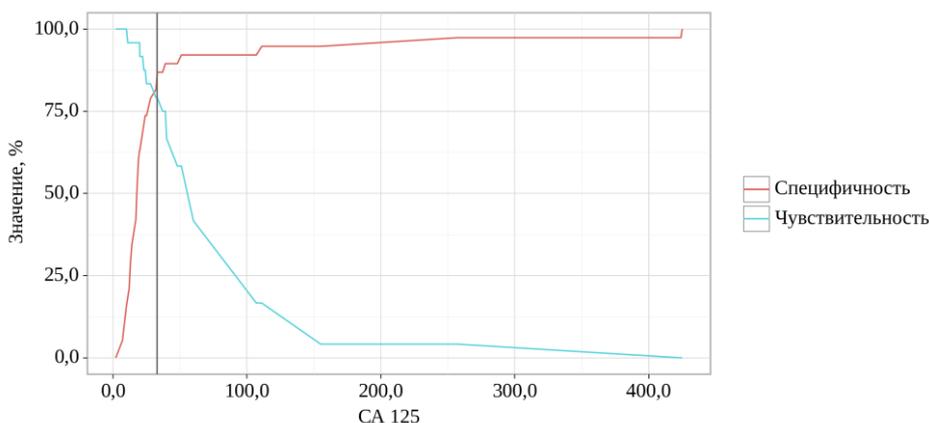


Рисунок 16.- Анализ чувствительности и специфичности полученной модели в зависимости от значения СА 125

3.4. Исследование по определению маркеров метаболизма внеклеточного матрикса в сыворотке крови

Во второй этап исследования, для определения маркеров метаболизма коллагена, было включено 32 пациента: по 16 пациентов из группы ПФ-ИЗЛ и 16 пациентов с непрогрессирующими ИЗЛ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам. Учитывая отсутствие сведений о референсных значениях биомаркеров в используемых тест-наборах, в исследование также включена группа контроля из 8 «здоровых» добровольцев. Таким образом, за референсные значения условно принимались 95% доверительные интервалы, рассчитанные для каждого показателя у лиц контрольной группы.

Таблица 14.- Гендерные и возрастные характеристики пациентов, включенных во второй этап исследования

	Непрогрессирующие ИЗЛ	ПФ-ИЗЛ	Группа контроля	P
Возраст (годы), M ± SD (95%ДИ)	56 ± 13(49-63)	58 ± 12(51-64)	46 ± 11(36-55)	0,085
Пол (мужской), n (%)	5 (31,2%)	5 (31,2%)	2 (25%)	0,942
Пол (женский), n (%)	11 (68,8%)	11 (68,8%)	5 (75%)	

В результате проведенного иммуноферментного анализа было установлено, что сывороточная концентрация PIIINP (нг/мл) у пациентов с ИЗЛ, независимо от прогрессирования, статистически превышала таковую у исследуемых в группе контроля (таблица 15). Достоверных межгрупповых различий в концентрации пропептида коллагена 3 типа у пациентов с ПФ-ИЗЛ и непрогрессирующими ИЗЛ выявлено не было (рисунок 16).

Таблица 15.- Результаты ИФА

	Непрогрессирующие ИЗЛ (1)	ПФ-ИЗЛ (2)	Группа контроля (3)	P
РІІІНР нг/мл, M ± SD (95%ДИ)	27 ± 11(21-33)	26 ± 11(20-32)	18 ± 3(16-21)	p ₁₋₃ =0,045 p ₂₋₃ =0,05 p ₁₋₂ =0,8
ММР-7 нг/мл, Me [Q1-Q3]	5,7[2,88-7,27]	5,95[4-7,6]	2,21[1,7-2,4]	p ₁₋₃ =0,007 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,17
ММР-9 нг/мл, Me [Q1-Q3]	1042[769-1351]	984[787-1108]	1118[961-1251]	p=0,697

Достоверных межгрупповых различий в концентрации пропептида коллагена 3 типа у пациентов с ПФ-ИЗЛ и непрогрессирующими ИЗЛ выявлено не было (рисунок 16).

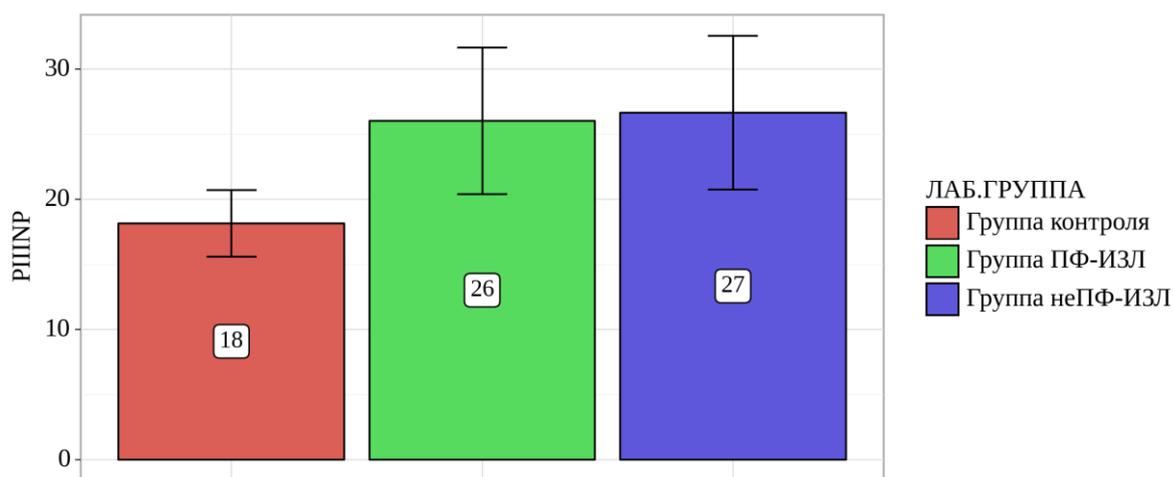


Рисунок 16. - Концентрация РІІІНР в сыворотке крови, нг/мл

Также в результате проведенного ИФА установлено, что в сыворотке крови пациентов с ИЗЛ (с ПФ-ИЗЛ и непрогрессирующими ИЗЛ), включенных во второй этап исследования, наблюдалась большая сывороточная концентрация матрилизина (ММП-7), в сравнении с лицами группы контроля (p = 0,001 и 0,007, соответственно). Количественные характеристики представлены в таблице 15. Нам не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий в концентрации матриксной

металлопротеиназы 7 у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом и пациентов с неПФ-ИЗЛ (рисунок 17).

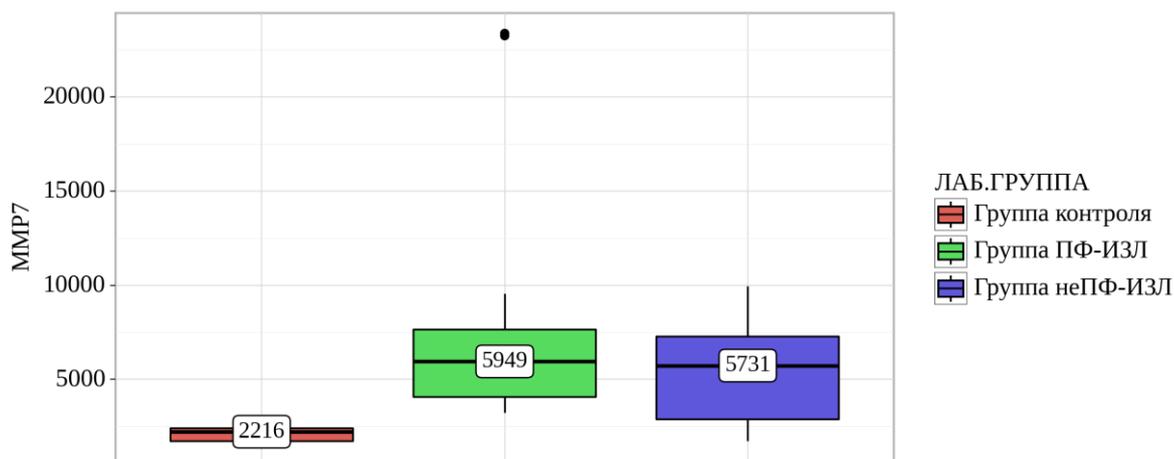


Рисунок 17.- Концентрация ММП-7 в сыворотке крови, пг/мл

В результате проведенного нами иммуноферментного анализа не установлено статистически значимых различий в концентрации матриксной металлопротеиназы 9 у пациентов с ИЗЛ и здоровых добровольцев из группы контроля ($p=0,697$).

Для наглядной иллюстрации полученных результатов приведем следующие клинические примеры.

Клинический пример 1

Пациентка Ж., 57 лет, находилась на стационарном обследовании и лечении в 4-м терапевтическом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» в июле 2022 г..

При поступлении в клинику пациентка предъявляла жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке (mMRC 2 балла), частый непродуктивный кашель, утомляемость.

Из анамнеза известно, что в 2017 г. после ремонта в квартире у пациентки появился непродуктивный кашель. Длительное время за медицинской помощью не обращалась. В начале 2018 г. пациентка отметила появление нарастающей одышки, утомляемости. Согласно сопроводительной медицинской документации, в апреле 2018 г. обратилась в больницу по месту жительства, где на КТ ОГК в лёгких были выявлены неравномерно

распределённые участки повышения плотности лёгочной ткани по типу «матового стекла», чередующиеся с субсегментарными участками повышенной воздушности, также визуализировались дольковые фокусы повышенной плотности лёгочной ткани по типу консолидации, ретикулярные изменения с утолщением и деформацией внутри- и междолькового интерстиция. Было заподозрено интерстициальное заболевание легких. Учитывая сохраненные параметры лёгочной функции (в апреле 2018 г. $ОФВ_1=2,04$ л/81%; $ФЖЕЛ=2,1$; Индекс Генслера 96,7%) пульмонологами по месту жительства было принято решение воздержаться от терапии системными глюкокортикостероидами и продолжить динамическое наблюдение. Самочувствие пациентки постепенно ухудшалось, нарастала выраженность респираторных симптомов. В сентябре 2021 г. на ВРКТ ОГК наблюдалась отрицательная динамика с нарастанием выраженности ретикулярных изменений, появлением единичных тракционных бронхиолоэктазий в заднебазальных отделах (рисунок 18А). Была начата терапия- метилпреднизолон 16-12 мг/сут. В условиях лечения самочувствие пациентки продолжало прогрессивно ухудшаться. Для обследования и лечения пациентка была госпитализирована в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ».

При обследовании в объективном статусе обращали на себя внимание тахипноэ (ЧДД 20 в 1 минуту), снижение насыщения крови кислородом в покое (SpO_2 93%), при аускультации в легких на высоте вдоха выслушивалась мягкая бибазальная крепитация.

Параметры клинического и основные показатели биохимического анализов крови находились в пределах колебаний референсных значений. Для исключения системных заболеваний соединительной ткани в генезе ИЗЛ, выполнено скрининговое исследование сыворотки крови на РФ, АЦЦП, и АНА методом РНИФ на клеточной линии Нер-2, получен отрицательный результат (РФ и АЦЦП- отриц., титр АНА 1:80).

Для оценки параметров легочной функции была выполнена форсированная спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест и исследование газового состава артериализированной крови (таблица 16).

Таблица 46. - Результаты функциональных легочных тестов

ЖЕЛ л/%	ФЖЕЛ л/%	ОФВ ₁ л/ %	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ %	DLCO %	PaO ₂	Pa CO ₂
2.22/70.2	2.17/71.2	1.62/62,5	74,73	37,2	65 мм	38.1мм

При исследовании статических объемов легких выявлено нарушение структуры ОЕЛ (3.67л/70.2%) по рестриктивному типу: снижение ФОЕЛ (2.11л/75,3%) и ОО (1,61л/84,1%)

Для оценки динамики изменений в легких была выполнена ВРКТ. В сравнении с КТ ОГК от сентября 2021 г. наблюдалась значимая отрицательная динамика с нарастанием выраженности ретикулярных изменений и увеличением количества тракционных бронхо- и бронхиолоэктазий (рисунок 18Б). Выраженность КТ изменений по шкале Warrick et al. была оценена в 19 баллов.

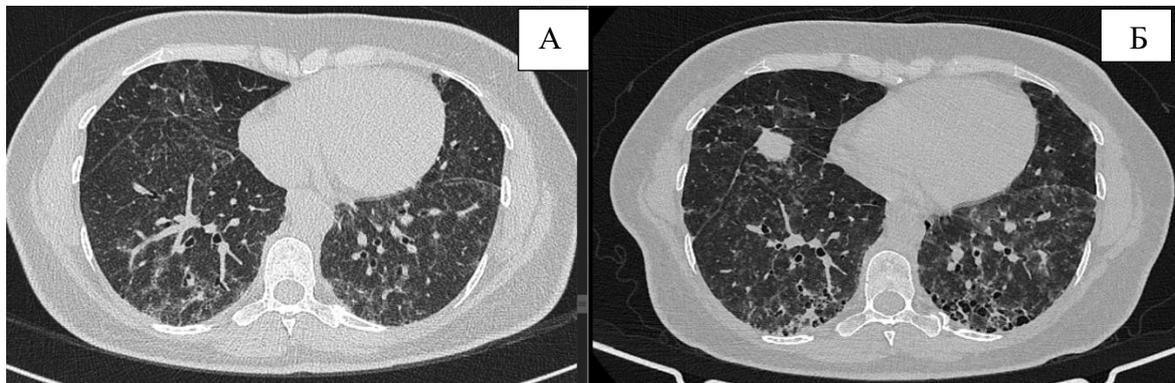


Рисунок 18. - Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальные срезы, легочное окно. А- ВРКТ 2021 г. Б- ВРКТ при поступлении в нашу клинику (июль 2022 г.)

По данным УЗИ легких в субплевральных отделах легочной паренхимы, с краниокаудальным нарастанием выраженности, визуализировались множественные вертикальные артефакты по типу В-линий (более 5 в межреберном промежутке), отходящих от утолщенной и прерывистой

плевральной линии. Выраженность УЗИ-изменений по шкале *Vida et al.* была оценена 20 баллами.

Для оценки периферической микроциркуляции была выполнена капилляроскопия ногтевого ложа. В дистальном ряду преобладали капилляры спиралевидной формы, некоторые капилляры имели кустовидную ветвящуюся морфологию. При нормальной средней плотности капилляров (7,33 капиллярных петель на 1 мм) отмечались единичные аваскулярные зоны. Увеличенные и гигантские капиллярные петли отсутствовали. Тип кровотока носил прерывистый характер, в просвете капилляров отмечались крупные эритроцитарные стазы. В перикапиллярном пространстве экстравазатов не визуализировалось. Выраженность изменений по интегральной шкале капилляроскопических изменений была оценена 6 баллами.

Согласно плану настоящего исследования, в качестве потенциальных биомаркеров прогрессирующего фиброза легких, определены сывороточные концентрации СА 19-9 и СА 125 методом хемилюминесцентного анализа, составившие 71 Ед/мл и 39 Ед/мл соответственно (N до 34 ЕД/мл).

Учитывая характер изменений на ВРКТ («мозаичная плотность легочной ткани»), субплевральные ретикулярные изменения, таракционные бронхоэктазы), выраженное снижение DL_{CO} , анамнестические указания на экспозицию к потенциальным аэроаллергенам с прогрессирующим клинико-функциональным и рентгенологическим ухудшением, был диагностирован хронический гиперчувствительный пневмонит, прогрессирующий фибротический фенотип. Была начата терапия антифибротическим препаратом нинтеданиб (300 мг/сут) и продолжена терапия метилпреднизолоном по 8 мг/сут. Дальнейшее лечение пациентка продолжила под наблюдением пульмонолога по месту жительства.

Данный клинический пример демонстрирует использование капилляроскопии ногтевого ложа и исследования сывороточных биомаркеров СА 19-9 и СА 125 у пациентки с прогрессирующим (по нарастанию

выраженности симптомов и изменений на КТ ОГК) легочным фиброзом в рамках хронического гиперчувствительного пневмонита. Было установлено, что у данной пациентки выраженность изменений в дистальном ряду капилляров ногтевого валика, оцененная с помощью разработанной нами шкалы, а также сывороточные концентрации онкомаркеров, превысили установленные в настоящем исследовании пороговые значения, что подтверждает работоспособность полученной статистической модели и свидетельствует о потенциальной полезности исследования данных маркеров в диагностике прогрессирующего легочного фиброза в реальной клинической практике.

Клинический пример 2.

Пациент М., 59 лет, находился на стационарном обследовании и лечении в 4-м терапевтическом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» в мае 2022 г.

При поступлении в клинику пациент жаловался на одышку при минимальной физической нагрузке и разговоре (mMRC 3 балла), приступообразный непродуктивный кашель, утомляемость.

Из анамнеза известно, что в ноябре-декабре 2021 г. перенес COVID-19, вирус идентифицирован, с поражением легких тяжелой степени (КТ-4, до 90% легочной паренхимы). По тяжести состояния пациент был госпитализирован в инфекционное отделение больницы по месту жительства. Проводилась генно-инженерная иммунобиологическая терапия (олокизумаб), пульс-терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 500 мг/сут, №3), антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины в стационарных условиях с последующим длительным приемом пероральных антикоагулянтов), респираторная поддержка – оксигенотерапия через лицевую маску круглосуточно потоком 8-10 л/мин. В результате лечения была достигнута вирусоконверсия, однако сохранялась одышка при минимальной физической нагрузке и потребность в длительной домашней оксигенотерапии с использованием кислородного концентратора (при дыхании воздухом в покое сатурация снижалась до 86-88%). После выписки из клиники пациент

длительно принимал метилпреднизолон 16 мг/сут, апиксабан 10 мг/сут. В связи с отсутствием улучшения в условиях проводимого лечения, пациент был госпитализирован в нашу клинику для обследования и коррекции лечебно-реабилитационных мероприятий.

При осмотре: тахипноэ (ЧДД 21 в 1 минуту), SpO₂ в покое на воздухе - 90%, при инсуффляции кислорода потоком 2 л/мин - 95%. Аускультативно ниже угла лопаток с обеих сторон и в аксиллярных зонах выслушивалась мягкая конечно-инспираторная крепитация.

По данным лабораторных исследований параметры клинического и основные показатели биохимического анализа крови находились в пределах референсных значений, острофазовые показатели также не выходили за пределы нормы (С-реактивный белок 2 мг/л; фибриноген 3,08 г/л).

Для оценки параметров легочной функции были выполнены форсированная спирометрия, диффузионный тест и исследование газового состава артериализированной крови (таблица 17).

Таблица 17. - Результаты функциональных легочных тестов

ЖЕЛ л/%	ФЖЕЛ л/%	ОФВ1 л/%	ОФВ1/ФЖЕЛ%	DLCO, %	PaCO ₂ , мм.рт.ст.	PaO ₂ , мм.рт.ст
2,15/47,3	2,06/46,9	1,93/56	89,7	21,3	43,1	65

Для оценки характера и выраженности изменений в легких была выполнена ВРКТ, где на фоне субтотального повышения плотности легочной ткани по типу «матового стекла» визуализировались распространенные ретикулярные изменения (преимущественно за счет междолькового интерстиция), дугообразные участки перилобулярной инфильтрации в субплевральных отделах, немногочисленные «псевдобронхоэктазии» (расширенные просветы субсегментарных бронхов и бронхиол в зонах «матового стекла»). Выраженность изменений на КТОГК по шкале Warrick et al. была оценена 17 баллами (рРисунок 19А).

По данным УЗИ легких, в субплевральных отделах легочной паренхимы, визуализировались множественные вертикальные артефакты по типу В-линий (более 5 в межреберном промежутке), многие из которых сливались, формируя сонографическую картину «белое легкое». В большинстве зон сканирования плевральная линия была непрерывна, толщиной до 1,5 мм. Выраженность УЗИ-изменений по шкале Vuda et al. была оценена 14 баллами.

Для оценки периферической микроциркуляции была выполнена капилляроскопия ногтевого ложа. В дистальном ряду преобладали капилляры нормальной морфологии (по типу «шпильки»), менее трети капилляров имело спиралевидную форму. При нормальной средней плотности капилляров (8,25 капиллярных петель на 1 мм) отмечались единичные аваскулярные зоны. Увеличенные и гигантские капиллярные петли отсутствовали. Тип кровотока носил прерывистый характер, в просвете части капилляров отмечались малые эритроцитарные стазы. В перикапиллярном пространстве экстравазатов не визуализировалось. Выраженность изменений по интегральной шкале капилляроскопических изменений была оценена 3 баллами.

Согласно плану настоящего исследования и рабочей гипотезе, для оценки риска прогрессирующего фиброза легких определены сывороточные концентрации СА 19-9 и СА 125 методом хемилюминесцентного анализа, составившие 13 Ед/мл и 13 Ед/мл соответственно (N до 34 ЕД/мл).

Пациенту с ИЗЛ в исходе перенесенной COVID-19 был разработан индивидуальный план легочной реабилитации (дыхательная гимнастика с использованием тренажера с сопротивлением вдоху, дозированная ходьба, физические упражнения, направленные на восстановление силы дыхательных мышц), продолжена терапия низкой дозой метилпреднизолона (8 мг/сут) с постепенным снижением до полной отмены через 3 месяца. При плановом обследовании в декабре 2022 г.а у пациента наблюдалась положительная клиническая динамика (уменьшилась выраженность одышки, отсутствовала потребность в длительной домашней оксигенотерапии). При физикальном

обследовании обращала на себя внимание сохраняющаяся мягкая кончно-инспираторная крепитация, выслушиваемая ниже угла лопаток с обеих сторон. Для оценки динамики функциональных показателей была выполнена контрольная форсированная спирометрия и диффузионный тест. Отмечалась выраженная положительная динамика (в сравнении с исследованием от мая 2022 г.) с абсолютным увеличением ФЖЕЛ на 28,4% и DLco на 33,5% (таблица 18)

Таблица 18. - Результаты функциональных легочных тестов в динамике (через 6 месяцев)

ЖЕЛ л/%	ФЖЕЛ л/%	ОФВ1 л/%	ОФВ1/ФЖЕЛ%	DLCO, %
3,49/76,7	3,30/75,3	2,97/85,9	84,92	54,8

На контрольной ВРКТ также наблюдалась выраженная положительная динамика с рассасыванием большей части участков повышенной плотности легочной ткани по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений, уменьшением количества бронхов и бронхиол с расширенными просветами, что свидетельствует об обратимом характере расширения и не может именоваться тракционными бронхоэктазами (рисунок 19Б).

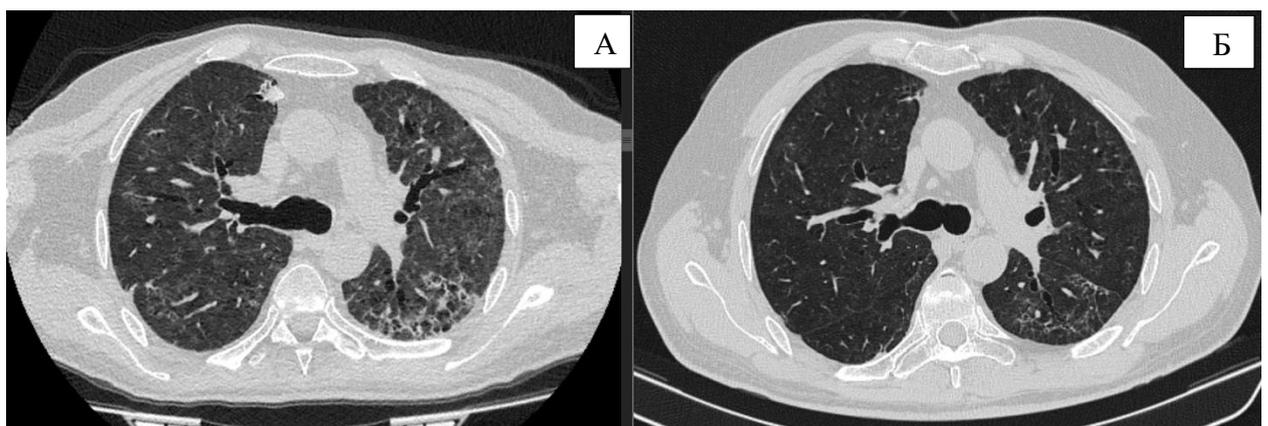


Рисунок 19. - Компьютерная томография высокого разрешения в динамике, аксиальные срезы. А- май 2022 г.; Б- декабрь 2022 г.

Данный клинический пример демонстрирует возможности использования капилляроскопии ногтевого валика и исследования

сывороточных биомаркеров СА 19-9 и СА 125 у пациента с ИЗЛ при отсутствии критериев прогрессирующего легочного фиброза. У данного пациента интегральный показатель капилляроскопических изменений и сывороточная концентрация онкомаркеров находились в пределах колебаний референсных значений и не превышали установленные в настоящем исследовании пороговые значения, что позволило расценить данного пациента, как имеющего низкий риск прогрессирующего легочного фиброза. Справедливость данной стратификации была подтверждена в результате контрольного обследования через 6 месяцев, при котором была отмечена положительная клинико-функциональная и рентгенологическая динамика.

3.5. Резюме по главе 3

Данное исследование направлено на совершенствование диагностики фиброобразования при интерстициальных заболеваниях легких путем поиска неинвазивных биологических маркеров прогрессирующего фиброза легких. Для реализации поставленной цели в исследование было включено 77 пациентов с интерстициальными изменениями в легких по данным высокоразрешающей компьютерной томографии. В соответствии с наличием или отсутствием критериев прогрессирования, включенные в исследование пациенты были последовательно разделены на 2 группы: группа пациентов с непрогрессирующими ИЗЛ (неПФ-ИЗЛ) и группа пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом (ПФ-ИЗЛ). Обе группы были сопоставимы по возрастным и гендерным характеристикам, а также длительности заболевания до момента включения в исследование. В нашем исследовании нозологическая структура интерстициальных заболеваний легких между группами значительно отличалась: в группе неПФ-ИЗЛ преобладающей нозологией был саркоидоз, а в группе ПФ-ИЗЛ – гиперчувствительный пневмонит. В структуре нозологий также примечательно, что все пациенты с ИЗЛ в исходе перенесенной новой

коронавирусной инфекции не имели критериев прогрессирующего фиброза легких за период, предшествующий включению в исследование, и были распределены в группу неПФ-ИЗЛ. А пациенты с идиопатическим легочным фиброзом, наиболее неблагоприятным вариантом идиопатических интестисиальных пневмоний, прогрессировали в 100% случаев и, соответственно, были распределены в группу ПФ-ИЗЛ. Полученные данные отчасти согласуются с результатами отечественных и международных исследований. Так в Отечественном проспективном регистровом исследовании Восточной Сибири, включавшем в себя 270 пациентов с различными ИЗЛ, прогрессирование ИЛФ отмечалось в 100% случаев, а ПФ при саркоидозе был зафиксирован только в 4% случаев. Стоит отметить, что второй нозологией по частоте развития прогрессирующего легочного фиброза был гиперчувствительный пневмонит [75]. Принимая решение о возможности включения столь гетерогенной в нозологическом плане популяции пациентов в группу ПФ-ИЗЛ мы опирались на тот факт, что при развитии прогрессирующего легочного фиброза, независимо от исходной этиологии заболевания, траектория снижения легочной функции и выживаемость пациентов будет неотличима от таковой при ИЛФ, что подтверждается в сравнительном анализе групп контроля в исследованиях INBUILD и INPULSIS [22].

При межгрупповом сравнении клинических проявлений заболевания мы выявили ожидаемо большую выраженность одышки по шкале mMRC в группе пациентов с ПФ-ИЗЛ, в сравнении с пациентами с неПФ-ИЗЛ. Не подвергается сомнению факт, что важное место при физикальном обследовании пациентов с ИЗЛ занимает выслушивание крепитации в конечную фазу вдоха. В различных исследованиях показана роль данного аускультативного феномена в качестве скринингового инструмента для ранней диагностики ИЗЛ, а также как клинического биомаркера для оценки течения ИЗЛ, в частности ИЛФ [34;74]. В нашем исследовании мягкая конечно-инспираторная крепитация выслушивалась у большинства пациентов с ПФ-ИЗЛ (67,9%), что значимо

превышало частоту выслушивания крепитации в группе пациентов с непрогрессирующими ИЗЛ ($p < 0,05$). Таким образом лишний раз подчеркивается важность физикального метода обследования, практическая ценность которого не уменьшается с появлением высокотехнологичного диагностического оборудования.

Продолжающиеся поиски неинвазивных биологических маркеров фиброобразования в целом и прогрессирующего фиброза в частности не обошли стороной исследование уровня лимфоцитов и моноцитов, а также их соотношения, как потенциального маркера прогрессирующего фиброза легких. Так в работе Madeleine K D Scott et al. (2019) была показана прогностическая роль повышенного уровня моноцитов более 950 кл/мкл при ИЛФ [97]. Превышение установленного порога было сопряжено со значимым повышением риска смерти от всех причин. В свою очередь группой исследователей из Южной Кореи показана предиктивная роль уровня моноцитов крови при идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии, где у пациентов с уровнем моноцитов более 600 кл/мкл выявлено достоверно большее ежегодное снижение параметров легочной функции [58]. Патогенетическое обоснование состоит в том, что моноциты являются одним из путей трансдифференцировки в фибробласты, а медикаментозное воздействие на подобный путь (с использованием аналогов пентраксина-2) имеет потенциал замедлить траекторию снижения легочной функции при ПФ-ИЗЛ, в частности при ИЛФ [86;112]. В нашем исследовании мы не выявили значимых межгрупповых различий в уровне моноцитов, лимфоцитов и соотношения лимфоцитов и моноцитов. Вероятно, отсутствие значимых различий между группами по уровню данных биомаркеров в нашем исследовании может быть объяснено структурой нозологий в группе прогрессирующего фиброза легких. Так предиктивная роль уровня моноцитов в оценке риска прогрессирующего фиброза неодинакова для разных ИЗЛ. В многочисленных исследованиях показана прогностическая ценность данного биомаркера при ИЛФ, в то время при гиперчувствительном пневмоните

ценность может быть минимальной или полностью отсутствовать. В своем исследовании коллеги из Великобритании также отметили несостоятельность уровня моноцитов, как биомаркера прогрессирующего фиброза при хроническом гиперчувствительном пневмоните [17]. Полагаем, что предиктивный потенциал моноцитов и лимфоцито-моноцитарного соотношения требует дальнейшего изучения.

Ожидаемый результат получен и при анализе межгрупповых различий по параметрам легочной функции. Мы выявили значимо более выраженные газодиффузионные нарушения и степень снижения вентиляционной способности легких у пациентов с ПФ-ИЗЛ. В нашем исследовании пациенты с прогрессирующим легочным фиброзом также имели большую выраженность «фиброзных» изменений на ВРКТ. Так тракционные бронхоэктазии и кластеры субплеврально расположенных кистозных структур по типу «сотовое легкое» были выявлены у 89% и 55,5% соответственно в группе ПФ-ИЗЛ, против 32,6% и 12,2% в группе пациентов с непрогрессирующими ИЗЛ. О большей выраженности интерстициальных изменений в легких у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом указывает и более высокий балл по полуколичественной шкале интерстициальных изменений в легких, предложенной J.H. Warrick et al., 1991. Наши данные согласуются со многими международными исследованиями. Так убедительно показано, что наличие симптома сотового легкого [121], появление и увеличение количества тракционных бронхоэктазий [44], а также КТ-картина обычной интерстициальной пневмонии [15] являются важными предикторами прогрессирования легочного фиброза.

Возможности торакальной визуализации в последнее время расширились за счет активного внедрения и совершенствования методики ультразвукового исследования легких. В нашем исследовании у пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдалась достоверно большая выраженность УЗ-изменений в субплевральных отделах легких, в сравнении с пациентами группы неПФ-

ИЗЛ, что согласуется с существующими литературными данными [7;18;23]. Полученные нами результаты в очередной раз подчеркивают как потенциальные, так и уже установленные возможности торакального ультразвука, использование которого как с целью скрининга групп риска развития ИЗЛ, так и с целью динамического наблюдения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких представляется нам исключительно важным инструментом.

Одной из особенностей нашего исследования было изучение использования капилляроскопии ногтевого ложа, как потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких. Мы выявили следующие особенности в дистальном ряду капилляров ногтевого валика у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом: большее количество аваскулярных зон (n/мм) и большая доля пациентов, у которых определялись эритроцитарные стазы в просвете капиллярных петель. Для интегральной характеристики капилляроскопических изменений мы использовали разработанную нами шкалу капилляроскопических изменений (ШКИ) [RU 2790513 C1, A61B 5/00 05.03.2022]. Было установлено, что выраженность изменений в дистальном ряду капилляров была наибольшей в группе ПФ-ИЗЛ, в сравнении с пациентами с непрогрессирующими ИЗЛ, а именно медиана с межквартильным интервалом суммарного балла по шкале составили 5[4-6] против 4 [3-5] соответственно, а различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). Проведенный корреляционный анализ установил статистически значимую взаимосвязь изменений по данным капилляроскопии (балл по ШКИ) с параметрами легочной функции ($ОФВ_{1\%}$; ФЖЕЛ% и $DLco\%$) и полуколичественными характеристиками интерстициальных изменений в легких по данным методов торакальной визуализации (УЗИ легких и ВРКТ). Также мы провели ROC анализ, с помощью которого подтвердили качество и значимость полученной статистической модели, а также установили пороговое значение (cut-off) равное 5 баллам по ШКИ, при равенстве и превышении которого с чувствительностью 73,1% и специфичностью 68,4%

диагностировался ПФ-ИЗЛ. Насколько нам известно, наше исследование является единственным, изучающим роль капилляроскопии ногтевого валика в диагностике прогрессирующего легочного фиброза. Безусловно, существует значительное число работ, в которых параметры, оцениваемые с помощью капилляроскопии ногтевого валика, изучаются в качестве предикторов развития ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани [109]. В нашем исследовании доля пациентов с ИПАП в общей структуре нозологий была сопоставимой в обеих группах, а исключение пациентов с СЗСТ-ИЗЛ и интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками из анализа в нашем пилотном исследовании не повлияло на полученные результаты [9]. Таким образом, мы считаем капилляроскопию и интегральную оценку изменений в дистальном ряду капилляров с помощью ШКИ перспективным диагностическим и прогностическим инструментом в отношении ПФ-ИЗЛ любой этиологии, требующим дальнейшего изучения и валидации.

Другой важной частью нашего исследования было изучение потенциальной роли онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, традиционно используемых как биомаркеры муцинсекретирующих опухолей и овариальных неоплазий, в диагностике ПФ-ИЗЛ. Поводом для инициации подобного исследования послужило то, что в 2017 г. Были опубликованы данные мультицентрового проспективного исследования PROFILE, показавшие значимую прогностическую роль онкомаркеров СА 19-9 и СА-125 при ИЛФ. Продемонстрирована большая экспрессия данных углеводных антигенов в участках фиброзного ремоделирования легочной ткани и статистически достоверные различия их сывороточной концентрации у пациентов в зависимости от отсутствия или наличия прогрессирования [69]. По всей видимости, растущие сывороточные концентрации данных маркеров у пациентов с ПФ могут быть обусловлены метаплазией поврежденного альвеолярного эпителия, т.е. увеличением массы клеток, секретирующих муцины, так называемой бронхиолизацией альвеол. В настоящем

исследовании была выявлена статистически значимая межгрупповая разница с сывороточной концентрации СА 19-9 и СА 125, а именно большее содержание данных высокомолекулярных гликопротеинов в сыворотке крови пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом. Примечателен и факт наличия статистически значимой обратной корреляционной связи СА 19-9 с показателем диффузионной способности легких и прямой корреляционной связи с выраженностью интерстициальных изменений в легких на ВРКТ по данным шкалы Warrick. Также удалось установить корреляционную связь сывороточной концентрации СА 125 с показателями форсированного выдоха (ОФВ₁ и ФЖЕЛ). По данным проведенного ROC- анализа была определена значимость СА 19-9 и СА 125 в диагностике ПФ-ИЗЛ. Пороговый уровень СА 19-9 составил 8 Ед/мл с чувствительностью 76% и специфичностью 65,8% (AUC= 0,748 ± 0,066 с 95% ДИ: 0,620 – 0,877, p<0,001), а для СА-125 cut-off составил 33 Ед/мл с чувствительностью 79,2% и специфичностью 86,8% (AUC=0,855 ± 0,053 с 95% ДИ: 0,750 – 0,95, p<0,001). Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности, а также статистическое качество полученной регрессионной модели, нахождение установленных нами пороговых показателей в пределах колебания референсных значений, ограничивает имплементацию полученных результатов в клиническую практику и требует дальнейшего изучения. Возможно, создание и валидация композитных биомаркеров с включением в них СА 19-9 и СА 125 позволит приблизить полученные результаты к непосредственному внедрению в реальную клиническую практику.

На втором этапе работы было выполнено исследование по изучению потенциальной роли маркеров метаболизма внеклеточного матрикса (пропептида коллагена 3 типа- P3NP и матриксных металлопротеиназ 7 и 9) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Пропептид коллагена 3 типа представляет собой белок-неоэпитоп, образующийся в результате синтеза или деградации коллагена III типа. Учитывая то, что одно из центральных мест в цепи патогенетических событий при ИЗЛ является

отложение избыточного количества внеклеточного матрикса на территории легочного интерстиция, мы предположили, что исследование сывороточной концентрации PIIINP может отражать интенсивность фиброгенеза и использоваться в качестве потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких. Согласно литературным данным, существуют малочисленные исследования, сообщающие о потенциальной диагностической полезности исследования данного показателя при различных, в том числе субклинически протекающих интерстициальных заболеваниях легких [37;68;80]. В нашем исследовании мы выявили большую концентрацию пропептида коллагена 3 типа в крови у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (в группе как прогрессирующих, так и непрогрессирующих ИЗЛ), в сравнении со «здоровыми добровольцами» из группы контроля. Что касается матриксных металлопротеиназ-энзимов расщепляющих компоненты ЭЦМ как в физиологических, так и в патологических условиях, то в нашем исследовании мы изучали концентрацию двух эндопептидаз, а именно ММП-7 и ММП-9. Нами было установлено, как и в случае с PIIINP, что в крови пациентов с интерстициальными заболеваниями легких отмечается статистически значимо большая концентрация ММП-7, в сравнении с таковой в группе контроля. Отсутствие статистически достоверных межгрупповых различий в концентрации PIIINP и матриксной протеиназы 7 между пациентами групп ПФ-ИЗЛ и неПФ-ИЗЛ, не позволяет сделать однозначное суждение о роли данного биомаркера, как предиктора прогрессирующего легочного фиброза. Малая мощность выборки, а также отсутствие опции динамического контроля в исследовании, являются важными факторами, указывающими на необходимость осторожности в интерпретации полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общим термином интерстициальные заболевания легких охватывается гетерогенная группа патологических состояний, проявляющихся развитием различной степени воспаления и фиброза легочного интерстиция, различных в этиопатогенетическом, клиническом и прогностическом смыслах [118]. Согласно литературным данным, у 20-30% пациентов с ИЗЛ независимо от этиологии развивается прогрессирующий легочный фиброз, что существенно ухудшает прогноз этой категории пациентов. Прогессирующий фиброз легких – это фенотип ИЗЛ, для лечения которого отсутствуют средства, позволяющие привести к регрессу или полностью прекратить самоподдерживающееся фиброобразование, а одобренные и зарегистрированные препараты для лечения ИЛФ на территории Российской Федерации (нинтеданиб и пирфенидон) и ПФ-ИЗЛ другой этиологии (нинтеданиб) способны лишь несколько замедлить темпы снижения легочной функции и снизить риск острого прогрессирования (обострения), однако прогноз у этой категории пациентов остается неблагоприятным [101]. Раннее начало антифибротической терапии способно улучшить прогноз при ПФ-ИЗЛ, в свою очередь поздняя диагностика и отсроченное начало лечения неизбежно несут за собой фатальные последствия [47;105]. Этим и объясняется острая необходимость поиска биологических маркеров прогрессирующего фиброза легких, которые бы позволили своевременно выявлять пациентов с высоким риском прогрессии фиброза и упреждающе производить модификацию терапевтической тактики. Однако, несмотря на галопирующий рост числа исследований и публикаций, в настоящее время биомаркера, который бы адекватно удовлетворял всем задачам и предъявляемым требованиям по объективности, должной чувствительности и специфичности, воспроизводимости и доступности не найдено.

Для выполнения поставленных задач было разработан дизайн поперечного обсервационного исследования, в которое на основании

сформулированных критериев включения и исключения, вошло 77 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. На основании наличия/отсутствия критериев прогрессирующего фиброза легких (ПФ) в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование, пациенты были разделены на две группы: пациенты с непрогрессирующими ИЗЛ (неПФ-ИЗЛ)- 28 человек и пациенты с прогрессирующим фиброзом легких (ПФ-ИЗЛ)- 49 человек. В качестве критериев прогрессирующего фиброза легких оценивались клинические, функциональные и рентгенологические критерии (ВРКТ). Всем пациентам, помимо стандартного обследования принятого в пульмонологической практике, выполнялось УЗИ легких, капилляроскопия ногтевого валика и хемилюминесцентный анализ для определения концентрации в сыворотке крови СА 19-9 и СА 125. На втором этапе из каждой группы было отобрано по 16 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, а также сформирована группа контроля из 8 здоровых добровольцев. В сыворотке крови включенных в исследование пациентов определялась концентрация пропептида коллагена 3 типа и матриксных металлопротеиназ 7 и 9 типа методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных диссертационного исследования осуществлялась с использованием пакета статистических инструментов MS Excel 2016 и программы StatTech v. 3.1.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Имеющие нормальное распределение количественные показатели, описывались с помощью средних арифметических (M) и стандартных отклонений (SD), а также границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, распределенному

нормально, при соблюдении условия равенства дисперсий выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, не соответствующему критериям нормального распределения, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

В результате проведенного исследования было установлено, что у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом отмечается большая выраженность одышки по шкале mMRC, чаще выслушивается конечно-инспираторная крепитация при аускультации, и имеется достоверно большее нарушение параметров легочной функции и выраженность изменений по данным ВРКТ и УЗИ легких. Также в рамках решения задачи по выявлению особенностей капиллярскопических изменений при ИЗЛ в зависимости от прогрессирования, мы установили, что выраженность изменений в дистальном

ряду капилляров была наибольшей в группе ПФ-ИЗЛ, в сравнении с пациентами с непрогрессирующими ИЗЛ, а именно медиана с межквартильным интервалом суммарного балла по шкале капилляроскопических изменений составили 5(4-6) против 4 (3-5) соответственно, а различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). Проведенный корреляционный анализ установил статистически значимую взаимосвязь изменений по данным капилляроскопии (балл по ШКИ) с параметрами легочной функции (ОФВ₁%; ФЖЕЛ% и DLco%) и полуколичественными характеристиками интерстициальных изменений в легких по данным методов торакальной визуализации (УЗИ легких и ВРКТ). Также мы провели ROC- анализ, с помощью которого подтвердили качество и значимость полученной статистической модели, а также установили пороговое значение равное 5 баллам по ШКИ, при равенстве и превышении которого с чувствительностью и специфичностью 73,1% и 68,4% соответственно диагностировался ПФ-ИЗЛ. В рамках решения задач по изучению возможной роли СА 19.9 и СА 125, как биомаркеров прогрессирующего фиброза легких, а также выявления взаимосвязи этих показателей с функциональными изменениями и параметрами торакальной визуализации, была выявлена статистически значимая межгрупповая разница в сывороточной концентрации СА 19-9 и СА 125, а именно большее содержание данных высокомолекулярных гликопротеинов в сыворотке крови пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом. Примечателен и факт наличия статистически значимой обратной корреляционной связи СА 19-9 с показателем диффузионной способности легких и прямой корреляционной связи с выраженностью интерстициальных изменений в легких на ВРКТ по данным шкалы Warrick. Также удалось установить корреляционную связь сывороточной концентрации СА 125 с показателями форсированного выдоха (ОФВ₁ и ФЖЕЛ). По данным проведенного ROC- анализа была определена значимость СА 19-9 и СА 125 в диагностике ПФ-ИЗЛ. Пороговый уровень СА 19-9 составил 8 Ед/мл с чувствительностью 76% и специфичностью 65,8%

(AUC= 0,748 ± 0,066 с 95% ДИ: 0,620 – 0,877, p<0,001), а для СА-125 cut-off составил 33 Ед/мл с чувствительностью 79,2% и специфичностью 86,8% (AUC=0,855 ± 0,053 с 95% ДИ: 0,750 – 0,95, p<0,001).

Нами была выявлена бОльшая концентрация РІІІНР и ММП-7 в крови у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, в сравнении со «здоровыми добровольцами» из группы контроля (p<0,05), однако не удалось выявить статистически значимых различий в концентрации данных биомаркеров ремоделирования внеклеточного матрикса между пациентами из группы ПФ-ИЗЛ и пациентами из группы неПФ-ИЗЛ.

Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют расширить существующие знания о роли периферической микроциркуляции при прогрессирующем легочном фиброзе, а установленные факты о роли капилляроскопии и измерения сывороточного уровня онкомаркеров позволяют улучшить диагностику прогрессирующего легочного фиброза, а также получить потенциальные прогностические инструменты определения для определения риска прогрессирующего фиброгенеза.

На основании результатов настоящего исследования можно рекомендовать следующий алгоритм выявления пациентов с ИЗЛ и высоким риском прогрессирования легочного фиброза (рисунок 20).

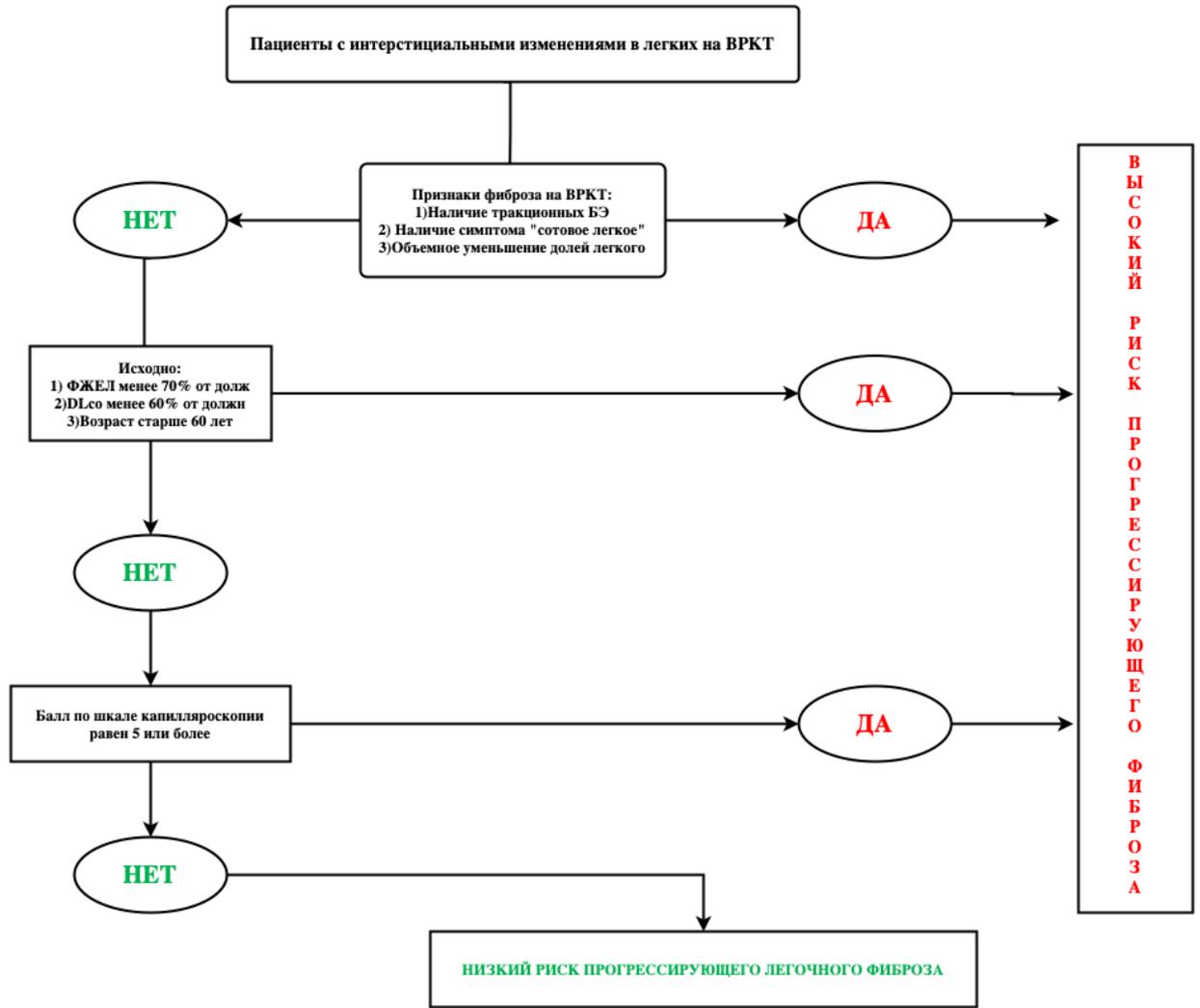


Рисунок 20. - Алгоритм выявления пациентов с высоким риском ПФ-ИЗЛ

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом, в сравнении с пациентами с неПФ-ИЗЛ, отмечается бóльшая выраженность одышки по шкале mMRC (3 [2-3] балла, против 2 [1-2], $p=0,01$), чаще выслушивается конечно-инспираторная крепитация при аускультации (67,9% против 42,9%), и имеется достоверно более выраженное нарушение параметров легочной функции, а именно: более низкие значения ОФВ₁(%) (66 ± 22 против 91 ± 20 , $p<0,001$), ФЖЕЛ(%) (71 ± 16 против 94 ± 24 , $p<0,001$) и DLco ($28 [23-38]$ против $60 [43-74]$, $p<0,001$). Также в группе ПФ-ИЗЛ, в сравнении с группой непрогрессирующих ИЗЛ, отмечается большая выраженность интерстициальных изменений на ВРКТ по шкале Warrick (16 ± 5 баллов против 12 ± 3 , $p<0,001$) и УЗИ-легких по шкале Buda (18 ± 5 баллов против 12 ± 5 , $p<0,001$).
2. У пациентов с прогрессирующим фиброзом легких отмечается большая выраженность изменений капилляроскопической картины, а именно: в группе ИЗЛ с прогрессирующим фиброзом отмечено статистически значимое увеличение количества аваскулярных зон/мм ($0,3[0,15-0,43]$ против $0,16[0-0,3]$, $p=0,026$) и доли пациентов с эритроцитарными стазами в просвете капилляров (89,2% против 67,3%, $p=0,04$) в сравнении с непрогрессирующими ИЗЛ. Суммарный балл по шкале капилляроскопических изменений в группе ПФ-ИЗЛ составил 5 [4-6], что статистически значимо превышает подобный показатель в группе непрогрессирующих ИЗЛ: 4 [3-5], ($p < 0,001$).
3. У пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдается значимо большая сывороточная концентрация СА 19-9 ($17[8-78]$ Ед/мл против $4[2-13]$) и СА 125 ($53[38-86]$ Ед/мл против $17[12-24]$), в сравнении с пациентами группы непрогрессирующих ИЗЛ, причем межгрупповые различия являются статистически значимыми, $p<0,001$.
4. Установлена корреляционная связь показателя суммарного балла капилляроскопических изменений с ОФВ₁(%): $\rho=-0,313$; $p=0,013$; ФЖЕЛ

(%): $\rho=-0,276$; $p=0,03$; DLco (%): $\rho=-0,342$; $p=0,007$; а также с баллом ВРКТ изменений по шкале Warrick: $\rho=0,578$; $p=< 0,001$ и с оценкой УЗ-изменений по шкале Buda: $\rho=0,469$; $p< 0,001$. Определено пороговое значение показателя ШКИ равное 5 баллам с чувствительностью 73,1% и специфичностью 68,4% (AUC=0,759 \pm 0,064 с 95% ДИ: 0,634 – 0,883, $p < 0,001$).

5. Установлена корреляционная связь уровня СА 19-9 а крови с показателями DLco(%): $\rho=-0,309$; $p=0,016$; а также с баллом ВРКТ изменений по шкале Warrick: $\rho=0,374$; $p=< 0,004$. Кроме того, установлена корреляционная связь уровня СА 125 с ОФВ₁(%): $\rho=-0,284$; $p=0,031$ и ФЖЕЛ(л): $\rho=-0,335$; $p=0,01$. Пороговый уровень СА 19-9 составил 8 Ед/мл с чувствительностью 76% и специфичностью 65,8% (AUC= 0,748 \pm 0,066 с 95% ДИ: 0,620 – 0,877, $p<0,001$), а для СА-125 пороговое значение составило 33 Ед/мл с чувствительностью 79,2% и специфичностью 86,8% (AUC=0,855 \pm 0,053 с 95% ДИ: 0,750 – 0,95, $p<0,001$).
6. Выявлена бóльшая сывороточная концентрация ММП-7 и РШНР у пациентов с ИЗЛ, в сравнении со «здоровыми добровольцами» из группы контроля ($p<0,05$). Учитывая отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в концентрации данных биомаркеров у пациентов с ПФ-ИЗЛ и неПФ-ИЗЛ соответственно, не получено убедительных данных о потенциальной роли ММП-7 и РШНР как маркеров-предикторов прогрессирующего фиброза легких.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) После постановки диагноза ИЗЛ провести стратификацию потенциального риска прогрессирования легочного фиброза. При наличии признаков фиброза на ВРКТ (тракционные бронхоэктазии, симптом «сотового легкого», объемное уменьшение долей легкого), нарушенных параметрах легочной функции (ФЖЕЛ < 70% от должн и DLco менее 60% от должн), возрасте старше 60 лет, рассматривать пациентов как имеющих повышенный риск прогрессирующего фиброза легких и, соответственно, как кандидатов для антифибротической терапии.
- 2) Также для улучшения прогностической модели, мы рекомендуем выполнять капилляроскопию ногтевого валика со стратификацией выраженности изменений по предложенной нами шкале. В случае наличия изменений в дистальном ряду капилляров, соответствующих 5 баллам и более, рассматривать пациента как имеющего повышенный риск развития прогрессирующего легочного фиброза.
- 3) Пациентам с ИЗЛ и повышенным риском развития прогрессирующего фиброза легких мы рекомендуем динамически контролировать параметры легочной функции (спирометрия, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода), а также выраженность изменений по данным УЗИ легких. При нарастании респираторных симптомов, снижении параметров легочной функции и повышении степени выраженности изменений по данным УЗИ легких - выполнять ВРКТ ОГК
- 4) Пациенты с признаками и высоким риском прогрессирующего легочного фиброза по предложенному алгоритма нуждаются в раннем рассмотрении вопроса о назначении антифибротической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛ- бронхо-альвеолярный лаваж

БЭ- бронхоэктазии

ВОЗ- Всемирная Организация Здравоохранения

ВРКТ- компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения

ИЗЛ- интерстициальные заболевания легких

ИЛФ- идиопатический легочный фиброз

ИЛ-6 - интерлейкин 6

ИМТ- индекс массы тела

ИПАП- интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками

ИФА - иммуноферментный анализ

КОП- криптогенная организуемая пневмония

ММП - матриксные металлопротеиназы

неПФ-ИЗЛ- непрогрессирующие интерстициальные заболевания легких

ОГК- органы грудной клетки

ОЕЛ- общая емкость легких

ОО-остаточный объем

ОФВ₁- объем форсированного выдоха за первую секунду

ПФ-ИЗЛ- прогрессирующий легочный фиброз

РБ-ИЗЛ- респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких

ТФР-β - трансформирующий фактор роста бета

УЗИ- ультразвуковое исследование

ФЖЕЛ- форсированная жизненная емкость легких

ФОЕЛ- функциональная остаточная емкость легких

ШКИ- шкала капилляроскопических изменений

ЭЦМ - экстрацеллюлярный матрикс

СА 19-9 - углеводный антиген 19-9

СА 125 - углеводный антиген 125

DLco - диффузионная способность легких по монооксиду углерода

KL-6 - высокомолекулярный гликопротеин Krebs von den Lunden-6

MUC5B- муцин 5B

PaO₂- парциальное давление кислорода

PaCO₂- парциальное давление кислорода

PARN - полиспецифическая рибонуклеаза

P3NP - пропептид коллагена 3 типа

SP-A - сурфактантный протеин А

SP-D - сурфактантный протеин В

SpO₂ - насыщение гемоглобина кислородом

TERC - теломераза мРНК для синтеза теломер

TERT - обратная транскриптаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – №. 3. – С. 473-495
2. Авдеев, С. Н. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов / С. Н. Авдеев, С. Ю. Чикина, И. Е.Тюрин [и др.] // Пульмонология. – 2021.
3. Крупаткин, А.И. Клинико-диагностические показатели при комплексном исследовании микрогемодинамики и транспорта кислорода в системе микроциркуляции / А.И. Крупаткин, Д.А.Рогаткин, В.В. Сидоров // Материалы VI Международной Конференции «Гемореология и микроциркуляция». Ярославль: ЯГПУ им. Ушинского. – 2007. – С. 106
4. Лапитан, Д. Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы / Д. Г. Лапитан, Д.А. Рогаткин // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – No 2. – С. 249–259.
5. Павлушкина, Л. В. Биомаркеры в клинической практике / Л. В. Павлушкина, Е. А. Черневская, И. Б. Дмитриева [и др.] // Поликлиника. – 2013. – №. 4-1. – С. 10-14.
6. Рогаткин, Д.А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики *in vivo*. Лекция / Д.А. Рогаткин // Медицинская физика. – 2017. – No 4. – С. 75–93.
7. Старостин, Д. О. Роль ультразвукового исследования легких при COVID-19 / Д. О. Старостин, А. Н. Кузовлев //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – №. 4. – С. 23-30.

8. Чучалин, А.Г. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – №. 6. – С. 806-833.
9. Щепихин, Е.И. Возможности неинвазивной диагностики фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких / Е. И. Щепихин, Е. И. Шмелев, А. Э. Эргешов [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95. – №. 3. – С. 230-235.
10. Щепихин, Е.И. Особенности саркоидоза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / Е.И. Щепихин, Е.Н. Адамовская // Вестник ЦНИИТ. – 2021. – Т. 1. – С. 128-9.
11. Ackermann, M. Morphomolecular motifs of pulmonary neoangiogenesis in interstitial lung diseases / M. Ackermann, H. Stark, L. Neubert [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020. – Т. 55. – №. 3.
12. Adegunsoye, A. Diagnostic Classification of Interstitial Lung Disease in Clinical Practice / A. Adegunsoye, C. J. Ryerson // Clinics in Chest Medicine. – 2021. – Т. 42. – №. 2. – С. 251-261.
13. Adegunsoye, A. Telomere length associates with chronological age and mortality across racially diverse pulmonary fibrosis cohorts / A. Adegunsoye, C. A. Newton, J. M. Oldham // Nature Communications. – 2023. – Т. 14. – №. 1. – С. 1489
14. Albera, C. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function / C. Albera, U. Costabel, E. A Fagan [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – Т. 48. – №. 3. – С. 843-851.
15. Almeida, R. F. High resolution computed tomography patterns in interstitial lung disease (ILD): prevalence and prognosis / R. F Almeida, G. Watte, E. Marchiori [et al.] // Jornal Brasileiro de Pneumologia. – 2020. – Т. 46.
16. Anderson, M. R. Adiposity and interstitial lung abnormalities in community-dwelling adults: the MESA cohort study / M. R Anderson, J. S. Kim, M. Allison [et al.] // Chest. – 2021. – Т. 160. – №. 2. – С. 582-594.

17. Barratt, S. L. Use of peripheral neutrophil to lymphocyte ratio and peripheral monocyte levels to predict survival in fibrotic hypersensitivity pneumonitis (fHP): a multicentre retrospective cohort study / S. Verstovsek, T. Manshour, D. Pilling [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2021. – T. 8. – №. 1. – C. e001063.
18. Barskova, T. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis / Barskova T, L. Gargani, S. Guiducci [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – T. 72. – №. 3. – C. 390-395.
19. Baughman, R. P. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis / R. P. Baughman, D. Valeyre, P. Korsten [et al.] // *European respiratory journal*. – 2021. – T. 58. – №. 6.
20. Beard, J. R. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing / J. R. Beard, W.R. Mahanani, J.A. Thiyagarajan [et al.] // *Lancet*. – 2016. – T. 387. – №. 10033. – C. 2145-2154.
21. Behr, J. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial / J. Behr, A. Prasse, M. Kreuter [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – T. 9. – №. 5. – C. 476-486.
22. Brown, K. K. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases / K. K. Brown, F. J. Martinez, S. L. Walsh [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – T. 55. – №. 6.
23. Buda, N. Lung ultrasonography in the evaluation of interstitial lung disease in systemic connective tissue diseases: criteria and severity of pulmonary fibrosis – analysis of 52 patients / N. Buda, M. Piskunowicz, M. Porzezińska [et al.] // *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. – 2015. – C. 379-385
24. Chikina, S. Russian Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical Features, Treatment Management, and Outcomes / S. Chikina, A. Cherniak, Z. Merzhoeva [et al.] // *Life*. – 2023. – T. 13. – №. 2. – C. 435.

25. Confalonieri, P. Regeneration or repair? The role of alveolar epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) / P. Confalonieri, M. C. Volpe, J. Jacob [et al.] // *Cells*. – 2022. – T. 11. – №. 13. – C. 2095.
26. Cottin, V. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases / V. Cottin, N. A. Hirani, D. L. Hotchkin [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2018. – T. 27. – №. 150.
27. Cottin, V. The burden of progressive-fibrosing interstitial lung diseases / V. Cottin, R. Teague, L. Nicholson [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – T. 9. – C. 7.
28. Cozier, Y. C. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? / Y. C. Cozier, P. Govender, J. S. Berman // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2018. – T. 24. – №. 5. – C. 487-494.
29. Dancer, R.C.A. Metalloproteinases in idiopathic pulmonary fibrosis / R. C. A. Dancer, A. M. Wood, D. R. Thickett // *European Respiratory Journal*. – 2011. – T. 38. – №. 6. – C. 1461-1467.
30. Dhooria, S. Incidence, prevalence, and national burden of interstitial lung diseases in India: Estimates from two studies of 3089 subjects / S. Dhooria, I. S. Sehgal, R. Agarwal [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – T. 17. – №. 7. – C. e0271665.
31. Ebina, M. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis / M. Ebina, M. Shimizukawa, N. Shibata [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2004. – T. 169. – №. 11. – C. 1203-1208.
32. Elhai, M. Circulating lung biomarkers in idiopathic lung fibrosis and interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases: Where do we stand? / M. Elhai, J. Avouac, Y. Allanore // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – WB Saunders, 2020. – T. 50. – №. 3. – C. 480-491.
33. Flaherty, K. R. INBUILD Trial Investigators / K. R. Flaherty, A. U. Wells, V. Cottin [et al.] // *Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*. *N Engl J Med*. – 2019. – T. 381. – C. 1718-1727.

34. Flietstra, B. Automated analysis of crackles in patients with interstitial pulmonary fibrosis / B. Flietstra, N. Markuzon, A. Vyshedskiy // *Pulmonary medicine*. – 2011. – T. 2011.
35. Gagliardi, M. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases / M. Gagliardi, D. V. Berg, C. E. Heylen [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 23988.
36. Goh, N. S. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis / N. S. Goh, R. K. Hoyles, C. P. Denton [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2017. – T. 69. – №. 8. – C. 1670-1678.
37. Gonzalez-Lopez, L. Procollagen type I and III aminoterminal propeptide levels and severity of interstitial lung disease in Mexican women with progressive systemic sclerosis / L. Gonzalez-Lopez, A. D. Rocha-Muñoz, E. M. Olivas-Flores [et al.] // *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. – 2015. – T. 51. – №. 9. – C. 440-448.
38. Gutierrez, M. Interreader reliability in assessment of nailfold capillary abnormalities by beginners: pilot study of an intensive videocapillaroscopy training program / M. Gutierrez, C. Bertolazzi, M. Tardella [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2012. – T. 39. – №. 6. – C. 1248-1255.
39. Hambly, N. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry / N. Hambly, M. M. Farooqi, A. Dvorkin-Gheva [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2022. – T. 60. – №. 4.
40. Han, S. Advances in cellular senescence in idiopathic pulmonary fibrosis / S. Han, Q. Lu, X. Liu // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2023. – T. 25. – №. 4. – C. 1-16.
41. Hancock, L. A. Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice / Hancock, L. A., Hennessy, C. E., Solomon, G. M. [et al.] // *Nature communications*. – 2018. – T. 9. – №. 1. – C. 5363.

42. Hata, A. Traction Bronchiectasis/Bronchiolectasis on CT Scans in Relationship to Clinical Outcomes and Mortality: The COPD Gene Study / A. Hata, T. Hino, R.K. Putman [et al.] // *Radiology*. – 2022. – T. 304. – №. 3. – C. 694-701.
43. Hilberg, O. Epidemiology of ILDs and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries / O. Hilberg, A. M. Hoffmann-Vold, V. Smith [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2021.
44. Hino, T. Progression of traction bronchiectasis/bronchiolectasis in interstitial lung abnormalities is associated with increased all-cause mortality: Age Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study / T. Hino, T. Hida, M. Nishino [et al.] // *European Journal of Radiology Open*. – 2021. – T. 8. – C. 100334.
45. Hirasawa, Y. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts / Y. Hirasawa, N. Kohno, A. Yokoyama [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 1997. – T. 17. – №. 4. – C. 501-507.
46. Hoffmann-Vold, A. M. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database / A. M. Hoffmann-Vold, Y. Allanore, M. Alves [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2021. – T. 80. – №. 2. – C. 219-227.
47. Hoyer, N. et al. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates / N. Hoyer, T. S. Prior, E. Bendstrup [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2022. – T. 9. – №. 1. – C. e001276.
48. Hyldgaard, C. A cohort study of Danish patients with interstitial lung diseases / C. A. Hyldgaard // *Dan Med J*. – 2015. – T. 61. – C. B5069.
49. Ingegnoli, F. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations / F. Ingegnoli, R. Gualtierotti, C. Lubatti [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – WB Saunders, 2009. – T. 38. – №. 4. – C. 289-295.
50. Inoue, Y. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype / Y. Inoue, R. J. Kaner, J. Guiot [et al.] // *Chest*. – 2020. – T. 158. – №. 2. – C. 646-659.

51. Inui, N. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- β and the ubiquitin-proteasome pathway / N. Inui, S. Sakai, M. Kitagawa // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – T. 22. – №. 11. – C. 6107.
52. Jee, A. S. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand / A. S. Jee, R. Sheehy, P. Hopkins [et al.] // *Respirology*. – 2021. – T. 26. – №. 1. – C. 23-51.
53. Jo, H. E. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry / H. E. Jo, I. Glaspole, Y. Moodley [et al.] // *BMC pulmonary medicine*. – 2018. – T. 18. – №. 1. – C. 1-8.
54. Jouneau, S. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Jouneau, B. Crestani, R. Thibault [et al.] // *Respiratory Research*. – 2020. – T. 21. – №. 1. – C. 1-11.
55. Juge, P. A. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis / P. A. Juge, R. Borie, C. Kannengiesser [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – T. 49. – №. 5.
56. Khor, Y. H. Patient characteristics and survival for progressive pulmonary fibrosis using different definitions / Y. H. Khor, M. Farooqi, N Hambly [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2023. – T. 207. – №. 1. – C. 102-105.
57. Kim, J. S. MUC5B, telomere length and longitudinal quantitative interstitial lung changes: the MESA Lung Study / J. S. Kim, A. W. Manichaikul, E. A. Hoffman [et al.] // *Thorax*. – 2023. – T. 78. – №. 6. – C. 566-573.
58. Kim, T. H. Correlation of monocyte counts with clinical outcomes in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia / T. H. Kim, H. J. Kim, M. J. Song [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – T. 13. – №. 1. – C. 2804.
59. King, T. E. Idiopathic pulmonary fibrosis / King T. E., Pardo A., Selman M. // *The Lancet*. – 2011. – T. 378. – №. 9807. – C. 1949-1961.

60. Kishore, S. Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from nationwide inpatient sample database 2003–2011 / S. Kishore, V. Mittal, V. Majithia // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – WB Saunders, 2019. – T. 49. – №. 2. – C. 236-240.
61. Kolb, M. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume / M. Kolb, L. Richeldi, J. Behr [et al.] // *Thorax*. – 2017. – T. 72. – №. 4. – C. 340-346.
62. Kreuter, M. Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / M. Kreuter, J. S. Lee, A. Tzouveleakis [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2021. – T. 204. – №. 1. – C. 74-81.
63. Kreuter, M. Weight loss and outcomes in subjects with progressive pulmonary fibrosis: data from the INBUILD trial / M. Kreuter, E. Bendstrup, S. Jouneau [et al.] // *Respiratory Research*. – 2023. – T. 24. – №. 1. – C. 1-9.
64. Kwon, B. S. The significance of elevated tumor markers among patients with interstitial lung diseases / B. S. Kwon, E. S. Kim, S. Y. Lim [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – T. 12. – №. 1. – C. 16702.
65. Lee, J. H. Epidemiology and comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: A nationwide cohort study / J. H. Lee, H. J. Park, S. Kim [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2023. – T. 23. – №. 1. – C. 1-10.
66. Ley, B. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study / B. Ley, C. A. Newton, I. Arnould [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2017. – T. 5. – №. 8. – C. 639-647.
67. Macaluso, C. Short-term lung function changes predict mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis / Macaluso, C., Boccabella, C., M. Kokosi [et al.] // *Respirology*. – 2022. – T. 27. – №. 3. – C. 202-208.
68. Madahar, P. Collagen biomarkers and subclinical interstitial lung disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis / P. Madahar, D. A. Duprez, A. J. Podolanczuk [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2018. – T. 140. – C. 108-114.

69. Maher T. M. et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study / T. M. Maher, E. Oballa, J. K. Simpson [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2017. – T. 5. – №. 12. – C. 946-955.
70. Maher, T. M. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis / Maher, T. M., Bendstrup, E., Dron [et al.] // *Respiratory research*. – 2021. – T. 22. – №. 1. – C. 1-10
71. Maher, T. M. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial / T. M. Maher, T. J. Corte, A. Fischer [et al.] // *The lancet Respiratory medicine*. – 2020. – T. 8. – №. 2. – C. 147-157.
72. Mei, Q. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update on pathogenesis / Q. Mei, Z. Liu, H. Zuo [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – T. 12. – C. 4138.
73. Morais, A. et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias / A. Morais, M. Beltrão, O. Sokhatska [et al.] // *Respiratory medicine*. – 2015. – T. 109. – №. 8. – C. 1063-1068.
74. Moran-Mendoza, O. Fine crackles on chest auscultation in the early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective cohort study / O. Moran-Mendoza, T. Ritchie, S. Aldhaferi // *BMJ open respiratory research*. – 2021. – T. 8. – №. 1. – C. e000815.
75. Nashatyreva, M. S. Pulmonary Fibrosis and Progressive Pulmonary Fibrosis in a Prospective Registry of Interstitial Lung Diseases in Eastern Siberia / M. S. Nashatyreva, I. N. Trofimenko, B. A. Chernyak [et al.] // *Life*. – 2023. – T. 13. – №. 1. – C. 212.
76. Newton, C. A. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive / C. A. Newton, K. Batra, J. Torrealba [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2016. – T. 48. – №. 6. – C. 1710-1720.
77. Okuda, R. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype: comparison of idiopathic pulmonary fibrosis, connective tissue disease-

- associated interstitial lung disease, and chronic obstructive pulmonary disease / R. Okuda, K. Aoshiba, H. Matsushima [et al.] // Journal of thoracic disease. – 2019. – T. 11. – №. 3. – C. 857.
78. Oldham J. M. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease / J. M. Oldham, C. T. Lee, Wu, Z [et al.] // European Respiratory Journal. – 2022. – T. 59. – №. 6.
79. Olson, A. L. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis / A. L. Olson, P. Patnaik, N. Hartmann [et al.] // Advances in Therapy. – 2021. – T. 38. – №. 7. – C. 4100-4114.
80. Organ, L. A. Biomarkers of collagen synthesis predict progression in the PROFILE idiopathic pulmonary fibrosis cohort / L. A. Organ, A. M. R. Duggan, E. Oballa [et al.] // Respiratory research. – 2019. – T. 20. – C. 1-10.
81. Pleasants, R. A. The Eyes Have It—for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Preliminary Observation / R. A. Pleasants, A. D. Bedoya, J. M. Boggan [et al.] // Pulmonary Therapy. – 2022. – T. 8. – №. 3. – C. 327-331.
82. Raghu, G. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, C. Ryerson [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – T. 202. – №. 3. – C. e36-e69.
83. Raghu, G. European respiratory society, Japanese respiratory society, diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, J. L. Myers [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – T. 198. – C. e44-e68.
84. Raghu, G. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2022. – T. 205. – №. 9. – C. e18-e47.
85. Raghu, G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis / G.

- Raghu, K.J. Anstrom T.E. King [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – T. 366. – №. 21. – C. 1968-1977.
- 86.Raghu, G. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rhPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study / G. Raghu, M. J. Hamblin, A. W. Brown [et al.] // *Respiratory Research*. – 2022. – T. 23. – №. 1. – C. 1-12.
- 87.Renaud, A. Thoracic lymphadenopathies in diffuse systemic sclerosis: an observational study on 48 patients using computed tomography / A. Renaud, R. Pautre, O. Morla [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2022. – T. 22. – №. 1. – C. 44.
- 88.Romero-Bueno, F. I. Fine-tuning characterization of patients with interstitial pneumonia and an underlying autoimmune disease in real-world practice: We get closer with Nailfold videocapillaroscopy / F. I. Romero-Bueno, M. J. Rodríguez-Nieto, C.Palacios Miras [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – T. 10. – C. 1057643.
- 89.Rosas, I. O. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis / I. O. Rosas, T. J. Richards, K. Konishi [et al.] // *PLoS medicine*. – 2008. – T. 5. – №. 4. – C. e93.
- 90.Rotondo, C. Thoracic lymphadenopathy as possible predictor of the onset of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients without lung involvement at baseline visit: A retrospective analysis / C. Rotondo, L. Urso, E. Praino // *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. – 2020. – T. 5. – №. 3. – C. 210-218
- 91.Saenz, A. Folding and intramembraneous BRICHOS binding of the prosurfactant protein C transmembrane segment / A. Saenz, J. Presto, P.Lara [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2015. – T. 290. – №. 28. – C. 17628-17641
- 92.Saketkoo, L. A. Ageing with Interstitial lung disease: preserving health and well being / L. A. Saketkoo, O. N . Obi, K. C. Patterson [et al.] // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2022. – T. 28. – №. 4. – C. 321-336.

93. Salerno, T. Surfactant Protein C-associated interstitial lung disease; three different phenotypes of the same SFTPC mutation / T. Salerno, D. Peca, L. Menchini [et al.] // Italian journal of pediatrics. – 2016. – T. 42. – C. 1-4.
94. Salonen, J. National data on prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis and antifibrotic drug use in Finnish specialised care / J. Salonen, M. Purokivi, U. Hodgson [et al.] // Bmj open respiratory research. – 2022. – T. 9. – №. 1. – C. e001363.
95. Schaeffer, M. R. Association of BMI with pulmonary function, functional capacity, symptoms, and quality of life in ILD / M. R. Schaeffer, D. S. Kumar, D. Assayag [et al.] // Respiratory Medicine. – 2022. – T. 195. – C. 106792.
96. Schimmelpennink, M. C. Characterization of the PF-ILD phenotype in patients with advanced pulmonary sarcoidosis / M. C. Schimmelpennink, D. B. Meek, A. D. M., Vorselaars, [et al.] // Respiratory Research. – 2022. – T. 23. – №. 1. – C. 169.
97. Scott, M. K. D. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study / M. K. Scott, K. Quinn, Q. Li [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2019. – T. 7. – №. 6. – C. 497-508.
98. Seibold, M.A. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis / M. A. Seibold, A. L. Wise, M. C. Speer [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – T. 364. – №. 16. – C. 1503-1512.
99. Selman, M. Usual interstitial pneumonia as a stand-alone diagnostic entity: the case for a paradigm shift? / M. Selman, A. Pardo, A. U. Wells // The Lancet Respiratory Medicine. – 2023.
100. Sgalla, G. Mediastinal lymph node enlargement in idiopathic pulmonary fibrosis: relationships with disease progression and pulmonary function trends/ G. Sgalla, A. R. Larici, N. Golfi [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2020. – T. 20. – C. 1-10.

101. Shumar, J. N. Antifibrotic therapies and progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): Building on INBUILD / J. N. Shumar, A. Chandel, C. S King [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – T. 10. – №. 11. – C. 2285.
102. Slamb Y. N. Nintedanib: a review in fibrotic interstitial lung diseases / Y. N. Slamb // *Drugs*. – 2021. – T. 81. – C. 575-586.
103. Smith, V. May capillaroscopy be a candidate tool in future algorithms for SSC-ILD: are we looking for the holy grail? A systematic review / V. Smith, A. Vanhaecke, M. G. Guerra [et al.] // *Autoimmunity reviews*. – 2020. – T. 19. – №. 9. – C. 102619.
104. Smith, V. Nailfold capillaroscopy and clinical applications in systemic sclerosis / V. Smith, K. A. Thevissen, C. Trombetta [et al.] // *Microcirculation*. – 2016. – T. 23. – №. 5. – C. 364-372.
105. Sugino, K. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis / K. Sugino, H. Ono, N. Watanabe [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2021. – T. 21. – C. 1-10.
106. Salsomali, H. Early diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a narrative review/ H. Alsomali, E. Palmer, A. Aujayeb [et al.] // *Pulmonary Therapy*. – 2023. – T. 9. – №. 2. – C. 177-193.
107. Tanizawa, K. Lung function decline in sarcoidosis / K. Tanizawa // *Respir Investig*. – 2022. – T. 60. – №. 4. – C. 551–61.
108. Turner-Warwick, M. Precapillary systemic-pulmonary anastomoses / M. Turner-Warwick // *Thorax*. – 1963. – T. 18. – №. 3. – C. 225.
109. Umashankar, E. Assessing the role for nailfold videocapillaroscopy in interstitial lung disease classification: a systematic review and meta-analysis / E. Umashankar, C. Abdel-Shaheed, M. Plit [et al.] // *Rheumatology*. – 2022. – T. 61. – №. 6. – C. 2221-2234.
110. Valenzuela, C. Epidemiology and real-life experience in progressive pulmonary fibrosis/ C. Valenzuela, V. Cottin // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2022. – T. 28. – №. 5. – C. 407-413.

111. Valenzuela, C. Interstitial lung disease before and after COVID-19: a double threat? / C. Valenzuela, G. Waterer, G. Raghu // *European Respiratory Journal*. – 2021. – T. 58. – №. 6.
112. Verstovsek, S. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis / S. Verstovsek, T. Manshuri, D. Pilling [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2016. – T. 213. – №. 9. – C. 1723-1740.
113. Vuorinen, K. Elevated matrilysin levels in bronchoalveolar lavage fluid do not distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from other interstitial lung diseases / K. Vuorinen, M. Myllärniemi, L. Lammi [et al.] // *Apmis*. – 2007. – T. 115. – №. 8. – C. 969-975.
114. Wang, K. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis / K. Wang, Q. Ju, J. Cao [et al.] // *Medicine*. – 2017. – T. 96. – №. 23. – C. e7083.
115. Warrick, J. H. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease / J. H. Warrick, M. Bhalla, S. I. Schabel [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 1991. – T. 18. – №. 10. – C. 1520-1528.
116. Wells, A. U. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial / A. U. Wells, K. R. Flaherty, K. K. Brown [et al.] // *The lancet Respiratory medicine*. – 2020. – T. 8. – №. 5. – C. 453-460.
117. Wijsenbeek, M. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management / M. Wijsenbeek, M. Kreuter, A. Olson [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2019. – T. 35. – №. 11. – C. 2015-2024.
118. Wijsenbeek, M. Spectrum of fibrotic lung diseases / M. Wijsenbeek, V. Cottin // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – T. 383. – №. 10. – C. 958-968

119. Xaubet, A. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain / A. Xaubet, J. Ancochea, F. Morell [et al.] // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG. – 2004. – T. 21. – №. 1. – C. 64-70.
120. Xu, Y. The role of immune cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis / Y. Xu, P. Lan, T. Wang // Medicina. – 2023. – T. 59. – №. 11. – C. 1984.
121. Yamakawa, H. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria / H. Yamakawa, S. Sato, E. Tsumiyama [et al.] // Journal of thoracic disease. – 2019. – T. 11. – №. 12. – C. 5247.
122. Ye, Z. TGF- β 1: Gentlemanly orchestrator in idiopathic pulmonary fibrosis / Z. Ye, Y. Hu // International Journal of Molecular Medicine. – 2021. – T. 48. – №. 1. – C. 1-14.
123. Zhang, H. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / H. Zhang, L. Chen, L. Wu [et al.] // Medicine. – 2020. – T. 99. – №. 16.
124. Zhang, Q. The possible pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis considering MUC5B / Q. Zhang, Y. Wang, D. Qu [et al.] // BioMed research international. – 2019. – T. 2019.
125. Zhang, T. KL-6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, P. Shen, C. Duan [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – T. 12. – C. 5202.
126. Zhong, D. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: a meta-analysis / D. Zhong, C. Wu, J. Bai [et al.] // Medicine. – 2020. – T. 99. – №. 16